

INAUGURAL - DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Marco Ulrich
aus Frankenthal (Pfalz)

Tag der mündl. Prüfung: 15. Mai 2007

Echo-planare
Phosphor-31-NMR-spektroskopische
Bildgebung des Gehirns des Menschen *in vivo*

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Josef Bille

Echo-planare Phosphor-31-NMR-spektroskopische Bildgebung des Gehirns des Menschen *in vivo*

Echo-Planar Spectroscopic Imaging (EPSI) ist eine der schnellsten Methoden der NMR-spektroskopischen Bildgebung zur Gewinnung orts aufgelöster spektraler Information *in vivo*. Bei EPSI wird mit Hilfe von oszillierenden Auslesegradienten eine simultane Kodierung einer räumlichen und der spektralen Dimension erzielt. Für die Anwendung am menschlichen Gehirn wurde diese Technik bislang ausschließlich in der Protonen-NMR-Spektroskopie (^1H -MRS) eingesetzt. Um den Energiemetabolismus des Gehirns *in vivo* mit hoher zeitlicher Auflösung beobachten zu können, wurden in dieser Arbeit verschiedene Versionen einer NOE- (nuclear Overhauser effect)-verstärkten 2-dimensionalen Phosphor-31-EPSI-Sequenz (^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI) entwickelt. Alle Experimente wurden an einem klinischen Ganzkörper-MR-Tomographen ($B_0 = 1,5\text{ T}$) durchgeführt. Insgesamt wurden acht verschiedene Sequenzversionen mit einer spektralen Breite zwischen 313 Hz und 2,27 kHz implementiert (Matrix 8×8 , minimale Messdauer = 1,2 s). In Experimenten an verschiedenen Modell-Lösungen wurden die freien Messparameter für alle Sequenzvarianten optimiert. Der charakteristische Sensitivitäts-Verlauf der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen zeigte dabei eine gute Übereinstimmung mit simulierten Daten. In Untersuchungen von gesunden Probanden konnten erstmals hochaufgelöste ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren mit Resonanzen der zerebralen, energiereichen Phosphate gewonnen werden. Die hohe zeitliche Auflösung von ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI ermöglichte im Rahmen einer funktionellen ^{31}P -MRS-Studie an 11 gesunden Probanden die Untersuchung der metabolischen Antwort des menschlichen Gehirns während und nach einer kurzen visuellen Stimulation. Mit ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI gelang es, die Resonanzen der energiereichen Phosphate des Hirn-Metabolismus während den ersten Sekunden einer gesteigerten neuronalen Aktivität zu beobachten.

Echo-planar phosphorus-31 NMR spectroscopic imaging of the human brain *in vivo*

Echo-Planar Spectroscopic Imaging (EPSI) is one of the fastest NMR-spectroscopic imaging methods to obtain localized spectral information *in vivo*. EPSI uses oscillating readout-gradients to achieve a simultaneous encoding of one spatial and the spectral dimension. So far this technique has only been applied to proton NMR spectroscopy studies (^1H -MRS) of the human brain. In order to examine brain-energy metabolism *in vivo* with high temporal resolution, several versions of a 2-dimensional phosphorus-31 EPSI sequence (^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI) were developed. The sequences utilize the heteronuclear nuclear Overhauser effect (NOE) for ^{31}P signal enhancement. All experiments were performed on a clinical whole-body MR tomograph ($B_0 = 1.5\text{ T}$). Altogether eight different sequence versions with spectral widths ranging from 313 Hz to 2.27 kHz were implemented (matrix 8×8 , minimum measurement duration = 1.2 s). Free measurement parameters were optimized in experiments with model solutions. The sensitivity of the ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI sequence versions observed in these experiments was in good agreement with theoretical predictions. Experiments with volunteers demonstrated the feasibility of ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI of the human brain, and the technique enabled fast acquisition of well-resolved spectra of endogenous high-energy phosphates. The high temporal resolution of ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI allowed for a functional ^{31}P -MRS-study of 11 healthy volunteers to examine the metabolic response of the human brain to a short visual stimulation *in vivo*. Hence with ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI it was possible to monitor neurometabolite intensities during the first seconds of enhanced brain activity.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Grundlagen	5
1.1 Magnetische Resonanz bei Kernspinsystemen	5
1.1.1 Atomkerne im externen Magnetfeld	5
1.1.2 Makroskopische Magnetisierung	6
1.1.3 Magnetische Resonanz	8
1.1.4 Relaxation	10
1.2 NMR-Spektroskopie	13
1.2.1 Das Messsignal	13
1.2.2 Das FID-Experiment	14
1.2.3 Spin- und Gradientenecho	16
1.2.4 Ernst-Winkel	18
1.2.5 Chemische Verschiebung	19
1.2.6 ^{31}P -NMR-Spektroskopie	19
1.3 NMR-spektroskopische Bildgebung	21
1.3.1 Räumliche Kodierung	21
1.3.2 2D-Sequenzen und Schichtanregung	23
1.3.3 Eigenschaften des k -Raumes	25
1.3.4 MRSI	26

1.4	Das menschliche Gehirn	29
1.4.1	Struktur	29
1.4.2	Zerebrale ^{31}P -NMR-Spektroskopie	31
2	Materialien und Methoden	33
2.1	Experimenteller Aufbau	33
2.1.1	MR-Tomograph und Spulensystem	33
2.1.2	Phantome	34
2.2	Pulssequenzen	37
2.2.1	^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen	37
2.2.2	Weitere Sequenzen	48
2.3	Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Spektren	51
2.3.1	Software zur Datenrekonstruktion	51
2.3.2	Nach- und Weiterverarbeitung der Daten	55
2.3.3	Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR)	57
3	Ergebnisse	59
3.1	Sequenzverbesserung und Grundlagenexperimente	59
3.1.1	Spike-Artefakte	59
3.1.2	Einstellung der Filterbandbreite	61
3.1.3	Einstellung des Messzeitrasters	61
3.1.4	Phasecycling	62
3.1.5	Frequenzdrift bei ^{31}P -EPSI	64
3.1.6	Vergleich der ^{31}P -Kopfspulen	64
3.2	^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen an Phantomen	66
3.2.1	Bestimmung von T_1 -Zeiten	66
3.2.2	Signalverstärkung durch <i>NOE</i>	68

3.2.3	Phantommessungen mit verschiedenen $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen	69
3.3	Sensitivität	76
3.3.1	Sensitivität eines FID-Experimentes	76
3.3.2	Sensitivität von 2D- ^{31}P -EPSI	78
3.3.3	Experimentelle Sensitivitätscharakteristik von ^{31}P -EPSI	81
3.3.4	Sensitivitätsvergleich von ^{31}P -EPSI und ^{31}P -CSI	82
3.4	$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen <i>in vivo</i>	85
3.4.1	Messvorbereitungen	85
3.4.2	<i>In-vivo</i> -Spektren des Gehirns des Menschen	87
3.4.3	$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen am Herzen des Menschen <i>in vivo</i>	94
3.5	Biomedizinische Anwendung: funktionelle ^{31}P -EPSI	96
3.5.1	Der Energie-Metabolismus des Gehirns des Menschen	97
3.5.2	fEPSI-Paradigma	108
3.5.3	Studienvorbereitung	110
3.5.4	Auswertung der funktionellen ^{31}P -EPSI-Daten	113
3.5.5	Ergebnisse der fEPSI-Studie	115
4	Diskussion	123
5	Zusammenfassung und Ausblick	135
A	Sequenz	139
A.1	Aufbau der $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz	139
A.2	Quellcode	141
B	Software	145
B.1	Auswertesoftware	145
B.2	fEPSI-Paradigma	148
	Literaturverzeichnis	153

Symbolliste

B_0	=	statische magnetische Feldinduktion
B_1	=	Amplitude des oszillierenden Magnetfeldes (HF-Feld)
δ	=	chemische Verschiebung in ppm
Δf	=	chemische Verschiebung in Hz
γ	=	gyromagnetisches Verhältnis ($\gamma_P \approx 1,08 \cdot 10^8 (Ts)^{-1}$)
G_x, G_y, G_z	=	Magnetfeldgradienten in x -, y -, und z -Richtung
SNR	=	Signal-Rausch-Verhältnis
T_{tot}	=	Gesamtmessdauer
T_1	=	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2	=	Spin-Spin-Relaxationszeit
T_2^*	=	effektive Spin-Spin-Relaxationszeit
T_R	=	Repetitionszeit
T_E	=	Echozeit
T_I	=	Inversionszeit
t_{aq}	=	Akquisitionszeit des FID
N_δ	=	Anzahl der spektralen Datenpunkte
N_x, N_y, N_z	=	Anzahl der Datenpunkte des Messgitters
FOV	=	Gesichtsfeld (<i>field of view</i>)
$\Delta x, \Delta y, \Delta z,$	=	Ortsauflösung in x -, y -, und z -Richtung
\vec{k}, k_x, k_y, k_z	=	Vektor und Koordinaten des k -Raumes
$\Delta k_x, \Delta k_y, \Delta k_z$	=	Auflösung im k -Raum
t_{ramp}	=	Gradientenanstiegszeit
$\Delta \tau$	=	Periodendauer des sinusförmigen Auslesegradienten von EPSI
δt	=	<i>dwell time</i> der Datenaufzeichnung bei ^{31}P -EPSI
Δt	=	spektrale <i>dwell time</i> (Abstand zweier spektraler Datenpunkten)
$\delta \nu$	=	Filterbandbreite
$\Delta \nu$	=	spektrale Bandbreite
$\Delta \nu_{\text{aufl}}$	=	spektrale Auflösung
n_{av}	=	Anzahl der Wiederholungen (<i>number of averages</i>)
α_E	=	Ernst-Winkel

Einleitung

Das magnetische Moment von Atomkernen wurde erstmals in den 1930er-Jahren von I.I. Rabi mit Hilfe der Molekularstrahlmethode direkt experimentell bestimmt. Im Jahre 1945 entdeckten dann zwei amerikanische Forschergruppen um F. Bloch und E.M. Purcell nahezu zeitgleich die Kernspinresonanz in kondensierter Materie (NMR, *Nuclear Magnetic Resonance*). Es gelang ihnen, NMR-Signale aus Flüssigkeiten zu detektieren [1; 2]. Zunächst hielt die Kernspinresonanz in Form der NMR-Spektroskopie als vielfältig einsetzbares Analyseverfahren Einzug in der Chemie, denn sie ermöglichte die Bestimmung der chemischen Zusammensetzung und des Aufbaus von Molekülen und Proteinen. So war es mit P.C. Lauterbur auch ein Chemiker, der im Jahre 1973 die NMR-Technik erstmals nutzte, um damit 2-dimensionale Spindichte-Projektionen einer Wasser-Probe zu generieren [3]. Zeitgleich veröffentlichte P. Mansfield eine Arbeit, die in ähnliche Richtung zielte [4]. Beide Wissenschaftler verwendeten erstmals Magnetfeldgradienten, um eine ortsabhängige Frequenz-Kodierung des NMR-Signals zu erreichen. Dies war die Geburtsstunde der Magnetresonanz-(MR)-Bildgebung oder auch MRT (Magnetresonanz-Tomographie).

Wie keine andere nicht-invasive Technik erlaubt die MRT eine sehr genaue volumetrische Darstellung von biologischem Gewebe mit einem besonders hohen Weichteilkontrast *in vivo*. Dabei kommt die MRT im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie beispielsweise die Röntgen-Computertomographie (CT) ohne ionisierende Strahlung aus, die Schäden in biologischen Systemen verursachen kann.

Neben der MR-Bildgebung findet auch die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) Anwendung als medizinisches Diagnoseverfahren. Als Alleinstellungs-Merkmal bietet die MRS die Möglichkeit einer nicht-invasiven Untersuchung der Biochemie des menschlichen Organismus *in vivo*. Dabei sind verschiedene niedermolekulare, zelluläre Metaboliten oder auch zugeführte Pharmaka über ihr NMR-Signal im lebenden Gewebe nachweisbar. So können neben den für die MR-Bildgebung besonders wichtigen Protonen (^1H) auch andere Kerne wie z.B. Phosphor-31 (^{31}P), Kohlenstoff-13 (^{13}C) oder Fluor-19 (^{19}F) detektiert werden. Von besonderem Interesse ist hierbei die ^{31}P -MRS, mit der man in der Lage ist, direkt wichtige Phosphat-Verbindungen des Energiestoffwechsels der Zellen *in vivo* zu beobachten. Obwohl es bereits im Jahre 1974 erstmals mit Hilfe der ^{31}P -MRS gelang, Phosphor-Metaboliten im Gewebe zu detektieren [5],

bleibt der limitierende Faktor für eine klinische Routineanwendung der ^{31}P -MRS stets die niedrige Nachweisempfindlichkeit: Im Vergleich zur ^1H -MRS steht bei der ^{31}P -MRS etwa nur 1 % der Signalstärke zur Verfügung.

Um orts aufgelöste NMR-spektroskopische Untersuchungen zu ermöglichen, haben sich in der MRS zwei Techniken zur Lokalisierung durchgesetzt: Einzelvolumenverfahren (SV: *single voxel* MRS) und NMR-spektroskopische Bildgebung (MRSI: *magnetic resonance spectroscopic imaging*). Die räumliche Lokalisierung wird dabei genau wie in der MRT durch lineare Magnetfeldgradienten erreicht. Während bei der SV-MRS das NMR-Signal des Spinsystems nur aus einem vorgegebenen Messvolumen detektiert wird, liefert die MRSI ein Gitter von lokalisierten NMR-Spektren, mit dem die räumliche Verteilung der Metaboliten abbildbar ist. Aufgrund des schnellen Signal-Abfalls und des breiten Frequenzspektrums der endogenen Resonanzen sind die SV-Techniken jedoch nicht für die *In-vivo*- ^{31}P -MRS anwendbar. Hier muss auf die komplexere Technik der MRSI zurückgegriffen werden.

Das Standard-Verfahren der MRSI, das CSI (*chemical shift imaging*) [6; 7], verwendet ausschließlich gepulste Phasenkodiergradienten. Dieses Verfahren liefert zwar das größtmögliche Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), ist im Gegenzug jedoch auch sehr zeitaufwendig. Da bei klinischen *In-vivo*-MRS-Anwendungen die Gesamtdauer einer Untersuchung ein wichtiges Kriterium darstellt, wurden in den letzten Jahren verschiedene schnelle MRSI-Techniken entwickelt.

Eine der schnellsten MRSI-Techniken ist die echo-planare NMR-spektroskopische Bildgebung, EPSI (*echo-planar spectroscopic imaging*). Bei EPSI wird mit Hilfe von oszillierenden Auslesegradienten eine simultane Kodierung einer räumlichen und der spektralen Dimension erzielt. Damit stellt diese Methode eine Kombination aus hochauflösender Spektroskopie- und Bildgebungstechnik dar. Obwohl das Messprinzip von EPSI bereits sehr früh in der Erfolgsgeschichte der klinischen MRS vorgeschlagen wurde [8], gelang die erstmalige ^1H -EPSI-Anwendung am menschlichen Gehirn *in vivo* erst Mitte der 1990er-Jahre [9; 10]. Das Akquisitionsprinzip bei EPSI stellt hohe Anforderungen an das Gradientensystem der klinischen MR-Tomographen, die erst in den letzten zehn Jahren erfüllt werden konnten.

Mit EPSI ist zwar eine drastische Reduktion der Gesamtmessdauer möglich, dies geht jedoch zu Lasten des SNR. Bei der ^1H -MRS ist dieser Signalverlust oftmals akzeptabel. Gerade bei räumlich hochauflösten 3-dimensionalen MRSI-Untersuchungen ermöglicht EPSI überhaupt erst die Durchführung der *In-vivo*-Messung in einer für den Probanden bzw. Patienten zumutbaren Gesamtmesszeit. Daher findet EPSI inzwischen eine breite Anwendung bei der ^1H -spektroskopischen Untersuchung verschiedener Organe des Menschen [11]. Bei anderen Kernen als ^1H , damit mit prinzipiell geringerer Sensitivität, gestaltet sich EPSI deutlich schwieriger: Die bisher einzige „X-Kern“-EPSI-Anwendung gelang T. Wilhelm und M. Lang mit der ^{31}P -EPSI-Messung des menschlichen Wadenmuskels [12; 13; 14]. Die Anwendung der EPSI-Technik

mit einem anderen Kern als ^1H am menschlichen Gehirn wurde bisher jedoch noch nicht versucht.

Ziel dieser Arbeit war daher die erstmalige Implementierung einer Methode zur echo-planaren Phosphor-31-NMR-spektroskopischen Bildgebung des Gehirns des Menschen *in vivo* auf einem kommerziellen Ganzkörper-MR-Tomograph.

Der entscheidende Vorteil von ^{31}P -EPSI im Vergleich zum konventionellen ^{31}P -CSI liegt weniger in der schnellen Aufnahme eines 3-dimensionalen volumetrischen MRSI-Datensatzes, sondern eher in der hohen Zeitauflösung: Bei ^{31}P -EPSI lässt sich die Gesamtmessdauer in viele sehr kurze Einzelmessungen unterteilen. Dies bietet grundsätzlich die Möglichkeit einer funktionellen ^{31}P -MRS-Studie der energiereichen Phosphat-Verbindungen des menschlichen Hirn-Metabolismus. Damit besitzt ^{31}P -EPSI das Potential, direkt biochemische Informationen über die zerebralen Energiestoffwechselvorgänge während der *ersten Sekunden* gesteigerter neuronaler Aktivität zu gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die Grundlagen der NMR-Spektroskopie und das MRSI-Verfahren erläutert (Kapitel 1). Anschließend wird in Kapitel 2 detailliert auf die Implementierung der ^{31}P -EPSI-Messesequenz und auf die notwendigen Software-Entwicklungen eingegangen. Die Präsentation der Ergebnisse aus Experimenten an Modell-Lösungen sowie die anschließenden *In-vivo*-Messungen bilden gemeinsam mit den Resultaten einer dadurch ermöglichten funktionellen ^{31}P -EPSI-Studie den Hauptteil dieser Arbeit (Kapitel 3). In Kapitel 4 und 5 schließt sich die Diskussion sowie eine Zusammenfassung der Ergebnisse an. Im Anhang finden sich Details zur ^{31}P -EPSI-Messesequenz und zu den einzelnen Software-Entwicklungen.

Kapitel 1

Grundlagen

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) zur nicht-invasiven Untersuchung biologischen Gewebes basiert auf der Kernspinresonanz (NMR, *Nuclear Magnetic Resonance*). Für die Entdeckung der Kernspinresonanz in kondensierter Materie erhielten Bloch und Purcell 1952 den Nobelpreis in Physik [1; 2]. Im Folgenden werden kurz die physikalischen Grundlagen der NMR sowie Besonderheiten der Phosphor-31-(^{31}P)-MRS am menschlichen Gehirn zusammengefasst. Für eine ausführliche Darstellung der NMR sei auf die Standardwerke von Abragam und Slichter verwiesen [15; 16].

1.1 Magnetische Resonanz bei Kernspinsystemen

1.1.1 Atomkerne im externen Magnetfeld

Atomkerne mit einer ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzen einen intrinsischen Eigendrehimpuls, den *Spin* \vec{I} . Dabei gehorcht der Spin den Drehimpulsregeln und ist durch eine Drehimpulsquantenzahl I und die magnetische Spinquantenzahl m gekennzeichnet. Die Quantenzahl m kann dabei $2I+1$ diskrete Werte ($m = -I, -I+1, \dots, I-1, I$) annehmen. Der Kernspin ist über das Kernart-spezifische gyromagnetische Verhältnis γ mit dem magnetischen Moment $\vec{\mu}$ verknüpft:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \quad (1.1)$$

Für den Kernspin-Operator \hat{I} gelten die aus der Quantenmechanik bekannten Kommutator-Regeln:

$$[\hat{I}_i, \hat{I}_j] = \epsilon_{ijk} i \hbar \hat{I}_k \quad [\hat{I}_i, \hat{I}^2] = 0 \quad (1.2)$$

Bei der Festlegung der Quantisierungsachse in z -Richtung liefert die Anwendung der Operatoren auf einen Drehimpulseigenzustand $|I, m\rangle$ die folgenden Eigenwertgleichungen:

$$\begin{aligned}\hat{I}_z|I, m\rangle &= \hbar m|I, m\rangle, \\ \hat{I}^2|I, m\rangle &= \hbar^2 I(I+1)|I, m\rangle.\end{aligned}\tag{1.3}$$

Die Wechselwirkung des magnetischen Moments mit einem äußeren Magnetfeld \vec{B} wird quantenmechanisch durch den *Zeeman*-Hamilton-Operator beschrieben. Für ein Magnetfeld der Form $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ gilt:

$$\hat{H}_0 = -\hat{\vec{\mu}} \cdot \vec{B} = -\gamma \hat{\vec{I}} \cdot \vec{B} = -\gamma \hat{I}_z B_0.\tag{1.4}$$

Nach Glg. 1.3 sind demnach die Drehimpulseigenzustände $|I, m\rangle$ auch Eigenzustände zu \hat{H}_0 . Damit erhält man aus der Schrödingergleichung,

$$\hat{H}_0|I, m\rangle = E_m|I, m\rangle,\tag{1.5}$$

die Energieeigenwerte E_m der Zustände $|I, m\rangle$:

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0.\tag{1.6}$$

Das heißt, durch das äußere Magnetfeld wird die Entartung der $2I+1$ Zustände aufgehoben (*Zeeman*-Effekt). Die Energiedifferenz zwischen zwei benachbarten Niveaus beträgt

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0,\tag{1.7}$$

wobei

$$\omega_L = \omega_0 = \gamma B_0\tag{1.8}$$

als *Larmor*-Frequenz bezeichnet wird. Die Larmor-Frequenz ist demnach proportional zum äußeren Magnetfeld und zum gyromagnetischen Verhältnis.

1.1.2 Makroskopische Magnetisierung

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein einzelner Kernspin betrachtet. Das Verhalten einer makroskopischen Probe mit N unabhängigen Kernspins in einem Volumen V muss jedoch als kanonisches Ensemble beschrieben werden. Beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes werden dann die $2I+1$ möglichen Energieniveaus entsprechend der *Boltzmann*-Statistik besetzt. Eine makroskopische Magnetisierung entsteht durch Besetzungszahlunterschiede. Das Besetzungszahlverhältnis beträgt für ein Spinsystem mit $I = \frac{1}{2}$:

$$\frac{N_{|\downarrow\rangle}}{N_{|\uparrow\rangle}} = e^{-\gamma \hbar B_0 / kT},\tag{1.9}$$

wobei $|\uparrow\rangle$ den nach Glg. 1.6 energetisch günstigeren ($m = \frac{1}{2}$) und $|\downarrow\rangle$ den energetisch ungünstigeren ($m = -\frac{1}{2}$) Zustand beschreibt (T = Temperatur der Probe, $\hbar = 1,05 \cdot 10^{-34}$ Js, $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ J/K). Für den Wasserstoffkern ($\gamma_H = 2,68 \cdot 10^8$ (Ts) $^{-1}$) erhält man bei Raumtemperatur ($T = 300$ K) für $B_0 = 1,5$ T einen Wert von lediglich etwa 10^{-6} . Obwohl sich die Besetzungszahlen der beiden Energieniveaus prozentual gesehen nur minimal unterscheiden, bildet sich trotzdem aufgrund der hohen Teilchenzahl (für Protonen in Wasser etwa $5,36 \cdot 10^{28}$ /m 3) eine makroskopische Magnetisierung aus.

Die Besetzungswahrscheinlichkeit p_m für das Niveau m ist gegeben durch:

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-E_m/kT}. \quad (1.10)$$

Dabei ist Z die Zustandssumme $Z = \sum_{m=-I}^I e^{-E_m/kT}$. Bei Raumtemperatur gilt $\gamma\hbar B_0 \ll kT$ und die Exponentialfunktionen können durch die ersten beiden Terme der Taylor-Entwicklung genähert werden (Hochtemperaturnäherung):

$$p_m \approx \frac{1 + \frac{\gamma\hbar m B_0}{kT}}{\sum_{m=-I}^I \left(1 + \frac{\gamma\hbar m B_0}{kT}\right)} = \frac{1 + \frac{\gamma\hbar m B_0}{kT}}{2I + 1}, \quad (1.11)$$

mit $\sum_{m=-I}^I m = 0$. Die makroskopische Magnetisierung M_0 in z -Richtung ergibt sich als Summe aller magnetischen Momente pro Volumeneinheit:

$$M_0 = \sum_{i=1}^N \frac{\langle \mu_z \rangle_i}{V}. \quad (1.12)$$

Zusammen mit Glg. 1.1 und 1.3 lässt sich damit der Erwartungswert der z -Komponente des magnetischen Moments bestimmen:

$$M_0 = \frac{N}{V} \gamma \langle \hat{I}_z \rangle = \frac{N}{V} \gamma \hbar \sum_{m=-I}^I m \cdot p_m = \frac{N}{V} \gamma \hbar \sum_{m=-I}^I \frac{m + \frac{\gamma\hbar m^2 B_0}{kT}}{2I + 1}. \quad (1.13)$$

Mit $\sum_{m=-I}^I m^2 = \frac{1}{3} I(I+1)(2I+1)$ folgt schließlich für die makroskopische Magnetisierung:

$$M_0 = N \gamma^2 B_0 \frac{\hbar^2 I(I+1)}{3kTV}. \quad (1.14)$$

Um die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung zu betrachten, geht man von der *Heisenberg*-Bewegungsgleichung aus. Unter der Voraussetzung, dass der Spinoperator nicht explizit zeitabhängig ist, ergibt sich:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{I} \rangle = \frac{i}{\hbar} \langle [\hat{H}, \hat{I}] \rangle. \quad (1.15)$$

Mit den Vertauschungsregeln Glg. 1.2 ergibt dies für den Hamilton-Operator aus Glg. 1.4:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt} \langle \hat{I}_x \rangle &= \gamma B_0 \langle \hat{I}_y \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle \hat{I}_y \rangle &= -\gamma B_0 \langle \hat{I}_x \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle \hat{I}_z \rangle &= 0.\end{aligned}\tag{1.16}$$

Die Gesamtmagnetisierung ist gegeben, als die auf das Volumen normierte Summe der magnetischen Momente (Glg. 1.12). Die Bewegungsgleichung für die Magnetisierung (*Bloch-Gleichung*, [1]) lässt sich dann allgemein schreiben als:

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = \vec{M}(t) \times \gamma \vec{B}(t).\tag{1.17}$$

Bei der Anwesenheit eines Feldes der Form $\vec{B}=(0,0,B_0)$ beschreibt diese Gleichung die Präzession der Magnetisierung um die z -Achse mit der Larmor-Frequenz ω_L .

1.1.3 Magnetische Resonanz

Durch Einstrahlung eines oszillierenden Feldes $\vec{B}_1(t)$ lässt sich die makroskopische Magnetisierung aus der Richtung, die im thermischen Gleichgewicht eingenommen wird, auslenken: Wird $\vec{B}_1(t)$ *senkrecht* zum statischen \vec{B}_0 -Feld mit der Frequenz ω_1 , sowie mit der Anfangsphase ϕ eingestrahlt, so kann man die Magnetisierung der Probe gezielt kohärent beeinflussen. Mit $\vec{B}_0=(0,0,B_0)$ gilt dann für das Gesamtfeld:

$$\begin{aligned}\vec{B}(t) &= \vec{B}_1(t) + \vec{B}_0 \\ &= B_1 [\vec{e}_x \cos(\omega_1 t + \phi) + \vec{e}_y \sin(\omega_1 t + \phi)] + \vec{e}_z B_0.\end{aligned}\tag{1.18}$$

Die Transformation in ein mit ω_1 um z rotierendes Koordinatensystem S' (Koordinaten x',y' und z) eliminiert die Zeitabhängigkeit des \vec{B}_1 -Feldes. Unter der Annahme $\phi=0$ liegt der \vec{B}_1 -Vektor statisch entlang der x' -Achse. Die Bewegungsgleichung der Magnetisierung 1.17 lässt sich in S' dann darstellen als:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \times \gamma \vec{B}_{eff},\tag{1.19}$$

mit dem *effektiven*, in S' statischen Feld

$$\vec{B}_{eff} = \vec{e}_{x'} B_1 + \vec{e}_z \left(B_0 - \frac{\omega_1}{\gamma} \right).\tag{1.20}$$

In S' erfolgt eine Kopplung der Spins mit dem effektiven Feld \vec{B}_{eff} : In Analogie zu Glg. 1.17 präzedieren die Spins nun um \vec{B}_{eff} (Abb. 1.1).

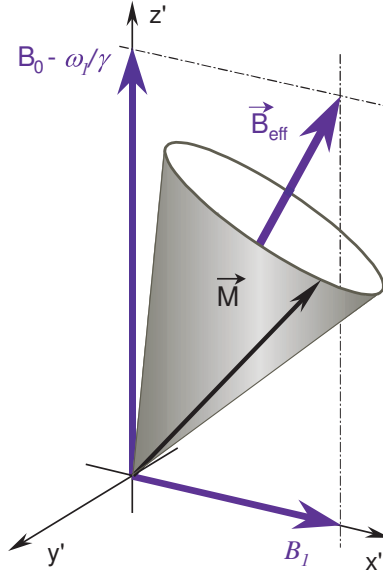


Abb. 1.1: Im rotierenden Bezugssystem S' (Koordinaten x' , y' und $z' = z$) präzediert die Magnetisierung \vec{M} um das effektive Feld \vec{B}_{eff} . Mit Annäherung der Hochfrequenz an die Larmorfrequenz ($\omega_1 \rightarrow \omega_0$) dreht sich \vec{B}_{eff} auf die x' -Achse ($\vec{B}_{eff} \rightarrow \vec{e}_{x'} B_1$).

Wird \vec{B}_1 exakt mit der Larmorfrequenz eingestrahlt (*Resonanzbedingung*),

$$\omega_1 = \omega_0 = \gamma B_0, \quad (1.21)$$

so entfällt in Glg. 1.20 die z -Komponente des effektiven Feldes und die Präzession der magnetischen Momente erfolgt nun um die x' -Achse. Die Winkelgeschwindigkeit (*Rabifrequenz*) dieser Präzession ω_R hängt von der Amplitude des eingestrahnten \vec{B}_1 -Feldes ab:

$$\omega_R = \gamma B_1. \quad (1.22)$$

Durch die Anfangsphase ϕ des Wechselfeldes kann die Achse \vec{r}' , um welche diese Präzessionsbewegung im rotierenden Koordinatensystem stattfinden soll, gesteuert werden:

$$\vec{r}' = \vec{e}_{x'} \cos\phi + \vec{e}_{y'} \sin\phi. \quad (1.23)$$

Die Erwartungswerte für die Komponenten der makroskopischen Magnetisierung *während* der Einstrahlung mit $\omega_1 = \omega_0$ haben dann folgende Form [17]:

$$\begin{aligned} \langle M_x \rangle &= M_0 \sin(\omega_R t) \sin(\omega_0 t), \\ \langle M_y \rangle &= M_0 \sin(\omega_R t) \cos(\omega_0 t), \\ \langle M_z \rangle &= M_0 \cos(\omega_R t). \end{aligned} \quad (1.24)$$

Strahlt man \vec{B}_1 als Puls (Hochfrequenz(HF)-Puls) der Dauer $t = t_p$ ein, so ergibt sich eine Drehung der Magnetisierung für eine beliebige zeitabhängige Amplitude $B_1(t)$ des HF-Feldes um den Winkel:

$$\alpha = \int_0^{t_p} \gamma B_1(t) dt. \quad (1.25)$$

Durch geeignete Wahl der Amplitude und der Pulsdauer können Drehungen um jeden beliebigen Winkel erreicht werden. Die Phase des \vec{B}_1 -Feldes bestimmt dabei die Drehachse: Für $\phi = 0$ ergibt sich eine Drehung um die x' -Achse und für $\phi = \pi/2$ eine Drehung um die y' -Achse. Für die gepulste NMR sind speziell die $90^\circ(\pi/2)$ - und die $180^\circ(\pi)$ - Pulse von Bedeutung. Nach dem Einstrahlen eines HF-Pulses besitzt die Magnetisierung neben einer longitudinalen Komponente (für $\alpha \neq 90^\circ$) auch eine transversale Komponente (für $\alpha \neq 180^\circ$), welche mit der Frequenz ω_0 um die z -Achse präzediert.

1.1.4 Relaxation

Bisher wurden jegliche magnetische Wechselwirkungen der Spins vernachlässigt, die einen Verlust der Kohärenz und die Relaxation ins thermische Gleichgewicht zur Folge haben. Diese Effekte wurden erstmals von Bloch durch eine phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichung 1.17 berücksichtigt [1]. Dabei wird angenommen, dass die longitudinale und transversale Komponente der Magnetisierung nach dem Einstrahlen eines HF-Pulses wieder in ihren thermischen Gleichgewichtszustand zurückkehren ($M_z \rightarrow M_0, M_{x,y} \rightarrow 0$). Dieser Prozess geschieht mit einer zur Auslenkung aus der jeweiligen Gleichgewichtslage proportionalen Änderungsgeschwindigkeit. Die *Bloch-Gleichungen* lauten dann:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma \left(\vec{M} \times \vec{B} \right)_x - \frac{M_x}{T_2}, \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma \left(\vec{M} \times \vec{B} \right)_y - \frac{M_y}{T_2}, \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma \left(\vec{M} \times \vec{B} \right)_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \end{aligned} \quad (1.26)$$

Die beiden Zeitkonstanten T_1 und T_2 werden als *longitudinale-* oder *Spin-Gitter-Relaxationszeit* bzw. *transversale-* oder *Spin-Spin-Relaxationszeit* bezeichnet.

Beide Relaxationsprozesse kommen durch intra- und intermolekulare Störfelder zustande: Die in der Probe vorhandenen magnetischen Momente erzeugen im thermischen Gleichgewicht aufgrund von Molekülbewegungen an jedem Kernort mikroskopische, fluktuierende magnetische Felder \vec{B}^f . Die Frequenzverteilung dieser Störfelder ist durch die spektrale Dichtefunktion $J(\omega)$ gegeben. Im Gegensatz zu Festkörpern treten bei

Flüssigkeiten, wie sie im menschlichen Körper vorkommen, auch hochfrequente Störfelder in der Größenordnung ω_0 auf. Um deren Wirkung auf den transversalen- und den longitudinalen Anteil der Magnetisierung zu beschreiben, müssen die Störfelder in Komponenten senkrecht und parallel zum \vec{B}_0 -Feld zerlegt werden:

- Die zu \vec{B}_0 senkrechte Komponente der Störfelder ($B_{x,y}^f$) kann ähnlich der \vec{B}_1 -Einstrahlung Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus des Spinsystems induzieren. Wichtig dafür sind die Frequenzkomponenten bei der Larmor-Frequenz. Je größer die spektrale Dichte $J(\omega_0)$ bei dieser Frequenz, desto mehr Übergänge können induziert werden und um so schneller relaxiert der longitudinale Anteil der Magnetisierung in den thermischen Gleichgewichtswert:

$$\frac{1}{T_1} \propto (B_{x,y}^f)^2 J(\omega_0). \quad (1.27)$$

Bei diesem Prozess wird Energie an die Gesamtheit der Atome und Moleküle („Gitter“) im Umfeld des Spinsystems abgegeben. Man spricht daher von Spin-Gitter-Relaxation mit der Zeitkonstanten T_1 .

- Nach dem Einstrahlen des HF-Anregungspulses sind die Magnetisierungsvektoren der Spinpakete phasenkohärent in der Transversalebene ausgerichtet. Die fluktuierenden Störfelder bewirken einen Verlust dieser Phasenkohärenz. Dabei spielen neben den senkrechten Komponenten auch die parallelen Komponenten (B_z^f) eine Rolle: Diese Felder modulieren \vec{B}_0 am Ort des Kernspins und damit deren Präzessionsfrequenz. Dies führt zu einem Verlust der Phasenkohärenz und die transversale Magnetisierung zerfällt irreversibel mit der Zeitkonstanten T_2 . Dabei spielen hauptsächlich Felder mit geringer Frequenz eine Rolle, da sich schnell fluktuierende Komponenten im zeitlichen Mittel gegenseitig aufheben. Es gilt:

$$\frac{1}{T_2} \propto (B_z^f)^2 J(0) + \frac{1}{2}(B_{x,y}^f)^2 J(\omega_0). \quad (1.28)$$

Der Zerfall der Transversalmagnetisierung wird als Ergebnis der Wechselwirkung einzelner Spins untereinander gedeutet (Spin-Spin-Relaxation).

Beide Relaxationszeitkonstanten T_1 und T_2 sind probenspezifische Größen. Sie liegen für lebendes, menschliches Gewebe im Bereich von etwa 1 s für T_1 und im Bereich von etwa 100 ms für T_2 ($^1\text{H}_2\text{O}$ bei 1,5 T). Dieses unterschiedliche Verhalten ist darauf begründet, dass zur T_2 -Relaxation fluktuierende Störfelder in alle drei Raumrichtungen beitragen, während zur T_1 -Relaxation lediglich die transversalen Komponenten der Störfelder zum Tragen kommen.

Relaxation im inhomogenen Magnetfeld

Lokale Inhomogenitäten ΔB_0 des Grundmagnetfeldes führen zu unterschiedlichen Resonanzfrequenzen $\omega_0 \pm \Delta\omega$ und damit zu einer zusätzlichen Dephasierung der transversalen Magnetisierung und zu einer weiteren Verkürzung der T_2 -Relaxationszeit. Die Kohärenzdestruktion der Feldinhomogenitäten wird mit der Zeitkonstanten T_2' beschrieben. Für die effektive Relaxationszeit T_2^* gilt dann:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (1.29)$$

T_2' wird als reversible Relaxationszeit bezeichnet, da dieser Anteil der Signalrelaxation durch Invertieren der Magnetisierung mit einem 180° -Anregungspuls wieder rückgängig gemacht werden kann (*Spinecho*, Kap. 1.2.3).

Bei den *In-vivo*-NMR-Untersuchungen kann es in Regionen mit wechselnden, inhomogenen Gewebesorten zu Suszeptibilitäten kommen, was zu einem stärkeren T_2' -Einfluss führt als in Regionen mit homogener Gewebeverteilung. Suszeptibilitätssprünge verkürzen die effektive Relaxationszeit. Durch eine individuelle Anpassung der lokalen Magnetfeldstärke im Messvolumen mit Hilfe von zusätzlichen Magnetfeldspulen können diese Inhomogenitäten teilweise kompensiert werden. Dieses Verfahren wird als *Shim* bezeichnet.

1.2 NMR-Spektroskopie

1.2.1 Das Messsignal

In einem NMR-Experiment induziert die oszillierende Transversalkomponente der Magnetisierung $M_{tr}(t)$ eine Wechselspannung proportional zu $M_{tr}(t)$ in einer mit ihrer Achse senkrecht zu \vec{B}_0 ausgerichteten Hochfrequenzantenne. Dieses Induktionssignal stellt die eigentliche Messgröße in einem NMR-Experiment dar. Durch Mischung mit der eingestrahlten Hochfrequenz wird das Messsignal (MHz) demoduliert (Transformation in ein niederfrequentes Signal (kHz)), so dass idealerweise nur die Hüllkurve des Signalzerfalls aufgezeichnet wird. Dieser elektronische Prozess entspricht mathematisch der Transformation in ein mit ω_0 um die z -Achse rotierendes Koordinatensystem.

Das Sampling-Theorem

Das für die Nachrichtentechnik zentrale *Sampling-Theorem* besagt, dass ein mit der Frequenz ν oszillierendes Messsignal nur dann vom Detektionssystem korrekt abgebildet wird, wenn für den zeitlichen Abstand zwischen zwei benachbarten Messpunkten (*dwell time*, Δt) gilt:

$$\frac{1}{\Delta t} \geq 2\nu. \quad (1.30)$$

Die Abtastrate muss mindestens so groß sein, wie das Doppelte der höchsten im demodulierten Signal vorkommenden Frequenz. Dies führt zu der in der NMR sehr wichtigen Formel:

$$\Delta\nu_{\text{aufl}} \cdot \Delta t = \frac{1}{N}, \quad (1.31)$$

mit $\Delta\nu_{\text{aufl}}$ = spektrale Auflösung, N = Anzahl der akquirierten Datenpunkte. Für eine gewünschte *spektrale Breite* $\Delta\nu = N \cdot \Delta\nu_{\text{aufl}}$ ist damit die notwendige *dwell time* direkt vorgeben:

$$\Delta t = \frac{1}{\Delta\nu}. \quad (1.32)$$

Signalstärke

Von der Empfangsspule wird eine Induktionsspannung detektiert, die der zeitlichen Änderung des sie durchsetzenden magnetischen Flusses proportional ist (*Faradaysches Induktionsgesetz*):

$$U_{\text{ind}} \propto \frac{d}{dt} M_{tr}(t). \quad (1.33)$$

Kern	Spin I	$\gamma \cdot 10^8$ [rad(Ts) ⁻¹]	natürliche Häufigkeit [%]	relative Empfindlichkeit [%]
¹ H	1/2	2,675	99,985	100,0
³¹ P	1/2	1,084	100,0	6,63
¹³ C	1/2	0,672	1,11	1,59
²³ Na	3/2	0,071	100,0	9,25
¹⁹ F*	1/2	2,518	100,0	83,3

Tab. 1.1: NMR-Eigenschaften der wichtigsten in biologischen Gewebe vorkommenden Kerne (Quelle: [19]). * = Fluor ist ein Spurenelement und daher nur NMR-detektierbar nach Gabe von fluor-haltigen Pharmaka.

Da $M_{tr}(t)$ mit ω_0 rotiert (Glg. 1.39) gilt zusammen mit Glg. 1.14 für die Induktionsspannung:

$$U_{ind} \propto \omega_0 M_0 = \gamma B_0 M_0 \propto N \gamma^3 B_0^2 I(I+1). \quad (1.34)$$

Obwohl das Induktionssignal quadratisch mit B_0 skaliert, wird der Signalgewinn bei einer Erhöhung des Grundmagnetfeldes wieder durch die Tatsache relativiert, dass auch das Rauschen bei höheren Feldern in einem linearen Zusammenhang mit B_0 steht [18]. Für das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) gilt daher näherungsweise:

$$SNR \propto N \gamma^3 B_0 I(I+1). \quad (1.35)$$

Es zeigt sich, dass neben dem gyromagnetischen Verhältnis und dem B_0 -Feld vor allem die Anzahl der Spins in der Probe großen Einfluss auf die Intensität des NMR-Signals hat.

Tabelle 1.1 fasst die NMR-Eigenschaften der wichtigsten in biologischen Gewebe vorkommenden Kerne zusammen. Dabei ist die Häufigkeit des detektierten Kerns in der natürlichen Isotopenmischung von zentraler Bedeutung. So liegt Wasserstoff zu 99,986 % als Protonium (¹H, $I = 1/2$) und nur zu 0,015 % als Deuterium (²H, $I = 1$) vor, während Kohlenstoff fast ausschließlich als ¹²C mit $I = 0$ (98,89 %) und nicht als ¹³C mit $I = 1/2$ (1,11 %) vorkommt. Die relative Empfindlichkeit (bezogen auf ¹H) ergibt sich aus Glg. 1.35 ohne Berücksichtigung der Anzahl der Kernspins N .

1.2.2 Das FID-Experiment

Das Differentialgleichungssystem 1.26 lässt sich für verschiedene HF-Pulse und Pulsfolgen lösen. Das einfachste Experiment ist dabei ein einzelner 90°-Anregungspuls der Breite t_p . Relaxationsprozesse während des HF-Pulses können in der Regel aufgrund der kurzen Dauer von t_p vernachlässigt werden. Für die Lösung der *Bloch-Gleichungen*

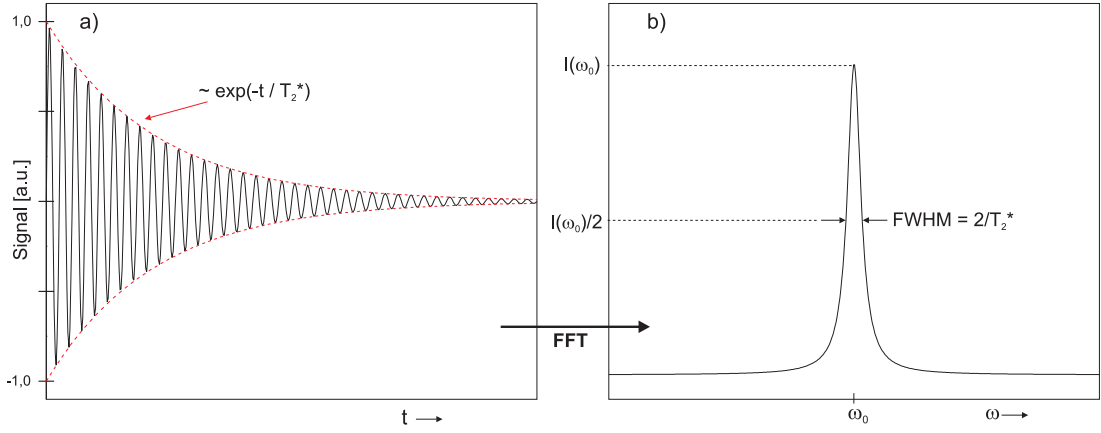


Abb. 1.2: a) NMR-Messsignal der Transversalmagnetisierung (FID). Die hochfrequente Oszillation (ω_0) des Signals wird durch exponentiellen Zerfall mit der Zeitkonstante T_2^* überlagert. b) Signal in der Zeitdomäne nach Fouriertransformation: Resonanzlinie mit der Verbreiterung $FWHM = 2/T_2^*$.

muss daher lediglich das konstante Grundmagnetfeld $B_{0,z}$ berücksichtigt werden. Fasst man den transversalen Anteil der Magnetisierung zu einer komplexen Größe zusammen,

$$M_{tr}(t) = M_x(t) + iM_y(t), \quad (1.36)$$

so vereinfachen sich Glg. 1.26 zu einem entkoppelten Differentialgleichungssystem:

$$\frac{dM_{tr}(t)}{dt} = -i\gamma B_0 M_{tr}(t) - \frac{M_{tr}(t)}{T_2}, \quad (1.37)$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1}. \quad (1.38)$$

Dessen Lösung ergibt folgende zeitliche Entwicklung der Magnetisierungskomponenten:

$$M_{tr}(t) = M_{tr}(0) e^{i\omega_0 t} e^{-t/T_2}, \quad (1.39)$$

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) e^{-t/T_1}. \quad (1.40)$$

$M_{tr}(0), M_z(0)$ = Komponenten des Systems zu Beginn der Relaxation. Rückkehr ins thermische Gleichgewicht bedeutet Zerfall der transversalen Komponente der Magnetisierung. Dieser Effekt wird als „freier Induktionszerfall“ (*free induction decay*, FID) bezeichnet.

Abbildung 1.2 zeigt den exponentiellen Zerfall des NMR-Messsignals. In einem inhomogenen Magnetfeld B_0 muss die natürliche transversale Relaxationszeit T_2 durch T_2^* ersetzt werden (Glg. 1.29). Nach Fouriertransformation des Signals in die Zeitdomäne zeigt sich eine verbreiterte Lorentzförmige-Resonanzlinie. Die Linienbreite (*full width at half maximum*, FWHM) ist dabei mit der Relaxationszeit verknüpft: $FWHM = 2/T_2^*$.

1.2.3 Spin- und Gradientenecho

Spinecho

E. Hahn entdeckte 1950, dass die beim FID zerfallende Transversalmagnetisierung durch einen zweiten HF-Puls teilweise wieder rephasiert werden kann [20]. Der zeitliche Ablauf dieses *Spinechos* ist in Abb. 1.3 im rotierenden Koordinatensystem dargestellt: Die entlang der z -Achse ausgerichtete Gleichgewichtsmagnetisierung wird zunächst durch einen 90° -HF-Puls um die y' -Achse in die Transversalebene gedreht. Mit der Zeit verlieren die Spins ihre Phasenkohärenz, wobei der Relaxationsprozess in einen irreversiblen (T_2) und einen reversiblen Anteil (T_2') enthält. Insgesamt zerfällt die Magnetisierung mit der Zeitkonstante T_2^* . Nach der Zeit $T_E/2$ (T_E = Echozeit) wird ein 180° -Puls eingestrahlt, der eine Spiegelung der momentanen Konfiguration an der x' -Achse bewirkt. Die Dephasierung der Spins wird teilweise rückgängig gemacht und zum Zeitpunkt T_E erhält man ein messbares Signal. Dieses *Spinecho* unterliegt jedoch weiterhin der T_2 -Relaxation,

$$M_{tr}(T_E) = M_{tr}(0) e^{-T_E/T_2}, \quad (1.41)$$

da durch den 180° -Puls lediglich die durch die T_2' -Zeit erfasste Spindephasierung (z.B. durch Magnetfeldinhomogenitäten) rückgängig gemacht werden kann.

Mit nachfolgenden 180° -Pulsen ist es möglich, noch weitere Spinechos zu erzeugen. Die Amplitude der einzelnen Echos fällt dabei mit der T_2 -Zeitkonstante ab.

Gradientenecho

Mit Hilfe von Gradientenfeldern lassen sich auch ohne zusätzliche HF-Pulse Echosignale erzeugen. Der Magnetfeldgradient \vec{G} kann in beliebige Richtung zeigen und ist definiert als:

$$\vec{G} = \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right). \quad (1.42)$$

Durch ein zeitabhängiges Gradientenfeld $\vec{G}(t)$ variieren Magnetfeld und Larmor-Frequenz der Spins mit dem Ort und mit der Zeit:

$$B_z(\vec{r}, t) = B_0 + \vec{r} \cdot \vec{G}(t), \quad (1.43)$$

$$\omega_L(\vec{r}, t) = \gamma \left(B_0 + \vec{r} \cdot \vec{G}(t) \right). \quad (1.44)$$

Durch die ortsabhängige Larmor-Frequenz führt ein Gradientenfeld zu einer beschleunigten Dephasierung der transversalen Magnetisierung nach einem initialen 90° -Anregungspuls. Um ein *Gradientenecho* zu erzeugen, wird zum Zeitpunkt $T_E/2$ die Polarität des Magnetfeldgradienten invertiert und die Dephasierung wird ähnlich wie beim

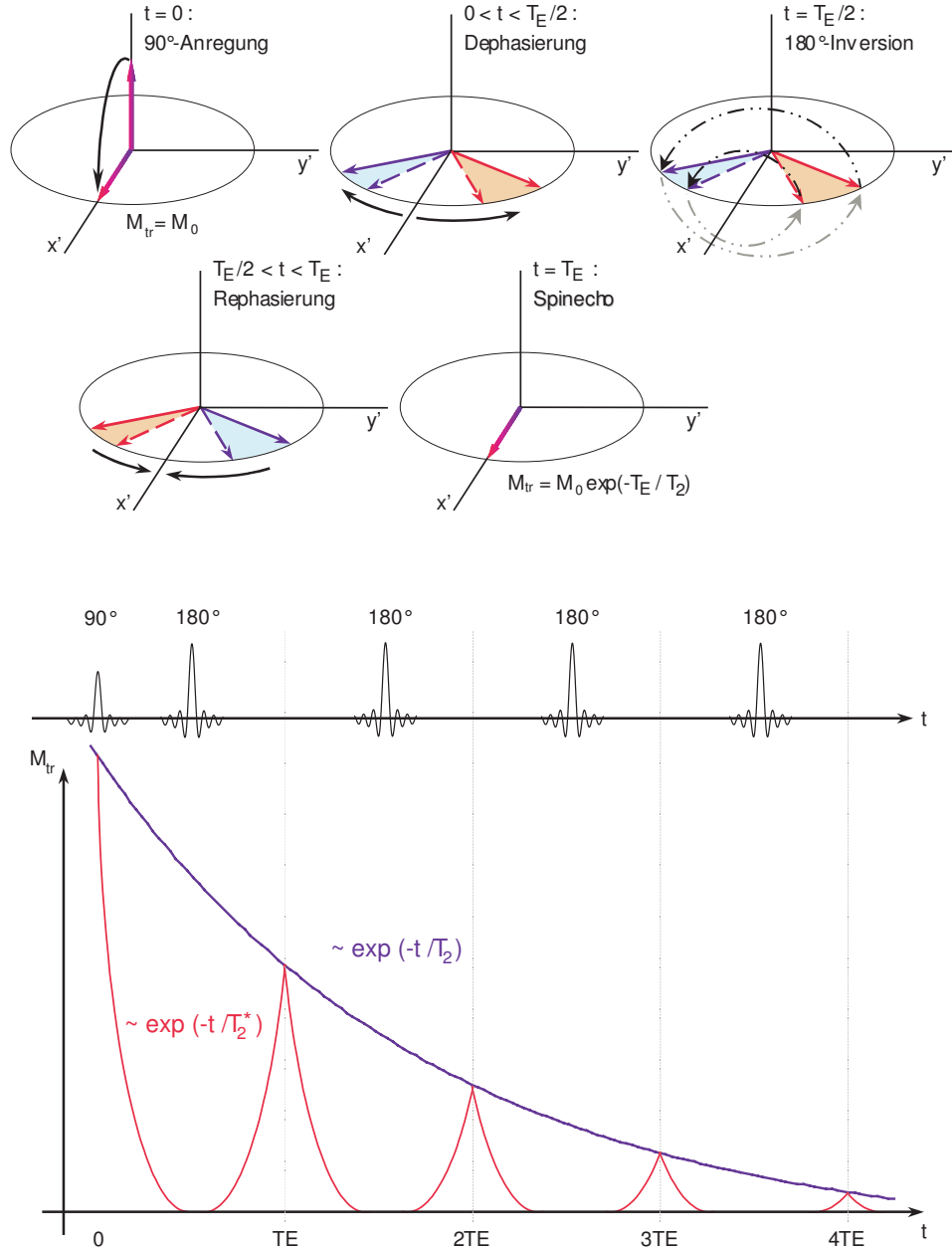


Abb. 1.3: Formierung des Spinecho-Signals: Nach einem 90°-Anregungspuls dephasieren die Spins in der Transversalebene (Zerfallskonstante T_2^*). Nach der Zeit $T_E/2$ wird ein 180°-HF-Puls eingestrahlt, der eine Rephasierung der Spinpakete bewirkt, bis zum Zeitpunkt T_E das Spinecho-Signal erscheint und gemessen werden kann. Anschließend dephasieren die Spins erneut. Durch weitere 180°-Pulse können erneute Spinechos erzeugt werden. Deren Amplitude ist dabei durch den T_2 -Zerfall moduliert.

Spinecho rückgängig gemacht. Zum Zeitpunkt T_E kompensieren sich alle Gradientenamplituden:

$$\int_0^{T_E} dt \vec{G}(t) = 0, \quad (1.45)$$

und es kann ein Echosignal detektiert werden. Die Zeitkonstante, mit der die Spins unter Einwirken des Gradienten de- bzw. rephasieren, ist deutlich kürzer als T_2^* . Bei dieser Möglichkeit Echos zu erzeugen, können jedoch Variationen des Grundfeldes nicht kompensiert werden, weshalb die Amplitude des Gradientenechosignals mit der Zeitkonstanten T_2^* abfällt:

$$M_{tr}(T_E) = M_{tr}(0) e^{-T_E/T_2^*}. \quad (1.46)$$

Gradientenechos bieten gegenüber der Spinechos den Vorteil, dass die minimale Echozeit T_E deutlich kürzer ist, da keine Zeit für Einstrahlung von 180° -Pulsen benötigt wird. Gradientenechos spielen daher vor allem bei schnellen MR-Bildgebungstechniken eine wichtige Rolle.

1.2.4 Ernst-Winkel

Abhängig von der T_1 -Zeit erreicht das Spinsystem nach einigen HF-Anregungen mit dem Flipwinkel α und der Repetitionszeit T_R einen Gleichgewichtszustand, bei dem die zur Verfügung stehende longitudinale Magnetisierung bei jeder weiteren Anregung dieselbe ist. Jeder FID besitzt dann die gleiche Amplitude [21]:

$$A(T_R, \alpha) = M_0 \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - \cos \alpha \cdot e^{-T_R/T_1}} \cdot \sin \alpha \quad (1.47)$$

mit M_0 = longitudinale Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht. Für einen bestimmten Wert von T_R und T_1 wird diese Amplitude maximal, sobald mit dem *Ernst-Winkel* angeregt wird:

$$\alpha_E = \arccos \left(e^{(-T_R/T_1)} \right). \quad (1.48)$$

Der Ernst-Winkel ist klein für kurzes T_R und tendiert gegen 90° für $T_R \gg T_1$. Unter Ernst-Winkel-Anregung beträgt die FID-Amplitude:

$$A(T_R, \alpha_E) = M_0 \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{\sqrt{1 - e^{-2T_R/T_1}}}. \quad (1.49)$$

1.2.5 Chemische Verschiebung

Bisher wurden freie Kernspins betrachtet, deren Resonanzfrequenz durch das makroskopische Magnetfeld B_0 bestimmt war. Bei molekular gebundenen Kernspins spielt jedoch der Einfluss der Elektronenhülle eine wichtige Rolle: Die Hüllenelektronen verursachen eine magnetische Abschirmung am Ort des Kernspins (Magnetfeld-Variation ΔB), die nach der *Lenzschen*-Regel dem äußeren Feld entgegenwirkt ($\Delta B = -\sigma B_0$; σ = Abschirmkonstante). Die Resonanzfrequenz ist damit durch das lokale Magnetfeld am Ort des Kernspins gegeben:

$$\omega_{\text{lokal}} = \gamma B_{\text{lokal}} = \gamma B_0 (1 - \sigma). \quad (1.50)$$

Dieser Effekt erzeugt die charakteristischen Resonanzen der unterschiedlichen chemischen Gruppen im NMR-Spektrum. Man nennt ihn daher *chemische Verschiebung*.

Im Allgemeinen ist σ ein Tensor, da die Stärke der magnetischen Abschirmung ΔB am Ort des Kernspins von der Orientierung der Moleküle relativ zu B_0 abhängt. In Flüssigkeiten mitteln sich die Richtungsabhängigkeiten jedoch zeitlich aus, so dass hier σ eine richtungsunabhängige Größe ist.

Die Frequenzverschiebung wird meist relativ zu der Referenzfrequenz ω_0 angegeben. Die dimensionslose Größe δ gibt dann die Differenz der Frequenz ω zu ω_0 in ppm (*parts per million*) an,

$$\delta = \frac{\omega - \omega_0}{\omega_0}, \quad (1.51)$$

und ist unabhängig von der Stärke des Grundmagnetfeldes. Während die chemische Verschiebung bei ^1H -Kernen, die nur von einem Elektron umgeben sind, in der Größenordnung 10 ppm liegt, kann sie bei anderen Kernen mit wesentlich mehr Elektronen in der Atomhülle (^{31}P , ^{13}C , etc.) einige hundert ppm betragen.

1.2.6 ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Bei der ^{31}P -MRS gibt es im Vergleich zur ^1H -MRS zwei wichtige Besonderheiten: Zum einen besitzen die ^{31}P -Metabolitensignale große chemische Verschiebungen und zum anderen sind die longitudinalen Relaxationszeiten T_1 sehr lang, während die transversalen Relaxationszeiten T_2 sehr kurz sind.

Sensitivitätsvergleich

Tab. 1.1 zeigt, dass bei gleicher Anzahl von ^1H - bzw. ^{31}P -Kernen in der Lösung das ^{31}P -NMR-Signal nur etwa 6,6 % der Sensitivität des ^1H -Signals erreicht. Im Folgenden wird die ^{31}P -Sensitivität etwas genauer in Relation gesetzt:

- Für die *Wasser*-Protonen, deren Signal in der MR-Bildgebung verwendet wird, gilt im Muskelgewebe in etwa: $N_H \approx 10^4 \cdot N_P$ (N_H , N_P = Anzahl der ^1H - bzw. der ^{31}P -Kerne). Damit ist das ^1H -Wasser-Signal etwa $6,6 \cdot 10^6$ mal größer als das Signal der ^{31}P -Metaboliten.
- Ein Vergleich der Sensitivität von ^1H - zu ^{31}P -Metaboliten zeigt, dass die *In-vivo*-Konzentration der meisten MRS-detektierbaren ^1H -Metaboliten etwa 2-4 mal so groß ist, wie die typische Konzentration der ^{31}P -Verbindungen. Bei der ^1H -MRS kommt ein zusätzlicher Signalgewinn (Faktor n) von magnetisch äquivalenten Protonen, die alle die gleiche chemische Verschiebungsposition besitzen (z.B. die $n=9$ Protonen der N-Trimethylgruppe von Cholin). Bei der ^{31}P -MRS treten hingegen keine magnetisch äquivalenten Spins auf. Zusammengefasst bleibt der ^{31}P -NMR-Spektroskopie damit nur etwa 1 % der ^1H -MRS-Signalstärke.

Zusätzlich erschweren die langen T_1 -Zeiten der ^{31}P -Spins die Situation: Nach Glg. 1.47 hängt die bei einem vorgegebenen Flipwinkel α und einer Repetitionszeit T_R zur Verfügung stehende Magnetisierung von T_1 ab. Wie entscheidend dieser Aspekt sein kann, zeigt sich in einem Vergleich mit ^{23}Na :

^{23}Na besitzt sehr kurze T_1 -Zeiten in der Größenordnung von 30 ms [22]. Soll beispielsweise mit einem Ernst-Winkel von 40° angeregt werden, so ergibt dies nach Glg. 1.48 eine minimale Repetitionszeit von $T_R(^{23}\text{Na}) = 8 \text{ ms}$. Im Vergleich dazu wäre bei der ^{31}P -MRS ein deutlich längeres T_R notwendig: $T_R(^{31}\text{P}) = 1,06 \text{ s}$ ($T_1 \approx 4 \text{ s}$). Damit sind beim ^{23}Na -Kern in gleicher Messzeit etwa 133 mal mehr Wiederholungen (Signalakkumulationen) möglich als bei ^{31}P -Spins. Zusammen mit der etwas höheren Empfindlichkeit (Tab. 1.1) und der höheren *In-vivo*-Konzentration ermöglicht dies eine signifikant bessere räumliche Auflösung im Fall des ^{23}Na -Kerns: Während bei der ^{31}P -MRS mit Voxelgrößen von mehreren cm Kantenlänge gearbeitet werden muss, erreicht man mit ^{23}Na eine Auflösung im Bereich von nur wenigen mm („ ^{23}Na -Bildgebung“ [23]). Zusätzlich ist ^{23}Na für die MR-Bildgebung deshalb gut geeignet, da *in vivo* nur eine einzelne Resonanzlinie auftritt.

Die Sensitivität der ^{31}P -NMR-Spektroskopie kann durch die Erweiterung zum Doppelresonanz-Experiment verbessert werden:

- Durch Breitband-Entkopplung der skalar wechselwirkenden Kerne ^1H - ^{31}P „kollabieren“ bestimmte Phosphor-Multipletts zu Singulets. Dadurch erhöht sich das SNR und die Resonanzen sind besser quantifizierbar. Entkopplung wird durch Einstrahlung in das ^1H -Spinsystem *während* der Auslese des ^{31}P -Signals erreicht.
- Falls eine Kopplung zwischen den Spins besteht, kann die Polarisation der Protonen teilweise auf die ^{31}P -Kerne übertragen werden. Als *NOE* (*nuclear-overhauser-effect*) bezeichnet man NMR-Signalverstärkungen in Flüssigkeiten aufgrund heteronuklearer Dipol-Dipol-Relaxation [24; 25].

1.3 NMR-spektroskopische Bildgebung

Bis Anfang der 1970er-Jahre wurden in klassischen NMR-Experimenten Informationen über die chemische Umgebung und Wechselwirkungsprozesse von Spinsystemen aus unlokalisierten NMR-Spektren gewonnen. Um Linienverbreiterungen aufgrund von Inhomogenitäten des Grundmagnetfeldes zu minimieren, wurde ein möglichst homogenes B_0 -Feld angestrebt. P.C. Lauterbur [3] und P. Mansfield [4] waren die Ersten, die entgegen diesem Trend bewusst Magnetfeldgradienten verwendeten, um eine ortsabhängige Frequenz-Kodierung des NMR-Signals zu erzielen. Dies war die Geburtsstunde der MR-Bildgebung oder auch MRT (Magnetresonanz-Tomographie). Für ihre Verdienste erhielten Lauterbur und Mansfield 2003 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Im Folgenden wird das Prinzip der Ortskodierung in der MRT, das auch für die MRS genutzt wird, skizziert.

1.3.1 Räumliche Kodierung

Die Ortskodierung wird in der MRT durch lineare Magnetfeldgradienten in allen drei Raumrichtungen erreicht.

Ein Gradientenfeld der Form 1.42 erzeugt eine Ortsabhängigkeit der Larmor-Frequenz der Spins entlang des Gradienten, die durch Glg. 1.44 beschrieben wird. Im rotierenden Koordinatensystem gilt dann:

$$\omega_L(\vec{r}, t) = \gamma \vec{r} \cdot \vec{G}(t). \quad (1.52)$$

Wirkt der Magnetfeldgradient für die Dauer t ein, so akkumulieren die Spins am Ort \vec{r} die Phase [18]:

$$\begin{aligned} \Phi(\vec{r}, t) &= - \int_0^t dt' \omega_L(\vec{r}, t') \\ &= -\gamma \vec{r} \int_0^t dt' \vec{G}(t'). \end{aligned} \quad (1.53)$$

Dabei wurde angenommen, dass sich die räumliche Position der Spins zeitlich nicht verändert.

Das detektierte NMR-Signal ist proportional zur transversalen Komponente der Magnetisierung der lokalen Spindichteverteilung $\rho(\vec{r})$. Dabei wird immer das über das Volumen gemittelte Signal gemessen. Nach Glg. 1.39 lässt sich unter Vernachlässigung der T_2 -Relaxation das Messsignal ausdrücken als:

$$S(\vec{G}, t) \propto \int_V d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{i\omega_0 t} e^{i\Phi(\vec{r}, t)}. \quad (1.54)$$

Nach Demodulierung des Messsignals mit der Frequenz ω_0 ergibt sich im rotierenden Koordinatensystem:

$$S(\vec{G}, t) = \int_{\vec{r}} d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{i\Phi(\vec{r}, t)} = \int_{\vec{r}} d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{-i\gamma \vec{r} \int_0^t dt' \vec{G}(t')}. \quad (1.55)$$

Durch Einführen eines Wellenzahlvektors [4; 26],

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t dt' \vec{G}(t'), \quad (1.56)$$

schreibt sich das NMR-Messsignal als:

$$S(\vec{k}) = \int_{\vec{r}} d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi \vec{k} \cdot \vec{r}}. \quad (1.57)$$

Dies bedeutet, dass das NMR-Signal im „ k -Raum“ die Fouriertransformierte der räumlichen Spindichtevertelung ist. Durch eine *inverse* Fouriertransformation lässt sich daher das MR-Bild $\rho(\vec{r})$ rekonstruieren:

$$\rho(\vec{r}) = \int_{\vec{k}} d\vec{k} S(\vec{k}) e^{i2\pi \vec{r} \cdot \vec{k}}. \quad (1.58)$$

Das Konzept des k -Raumes erlaubt demnach, auf einfache Weise die lokale Spindichte einer Probe abzubilden: Durch Anlegen verschiedener Magnetfeldgradienten kann der k -Raum sukzessive abgetastet werden und anschließend lässt sich die lokale Spindichteverteilung durch eine inverse Fouriertransformation berechnen. Bei zeitlich konstanten Gradienten erfolgt die k -Raum-Abtastung durch eine einfache diskrete Aufzeichnung des Signals während der Magnetfeldgradient anliegt.

Frequenz- und Phasenkodierung

Um den k -Raum effektiv abzutasten, wurden in den letzten 30 Jahren zahlreiche Strategien entwickelt. Dabei sind unterschiedlichste Gradientenschaltungen vorgeschlagen worden [27]. Ziel ist es immer, diskrete k -Raum-Punkte anzusteuern.

Wird ein Gradient nur als Puls für eine kurze Zeit t_p geschaltet, *bevor* die Datenaufnahme beginnt, so erfahren die Spins gemäß Glg. 1.53 eine Phasenverschiebung. Das aufgezeichnete NMR-Signal ist damit individuell phasenkodiert. Daher werden solche Gradientenpulse auch *Phasenkodiergradienten* genannt.

Wird ein Gradient während der Datenaufnahme geschaltet, so variieren die Resonanzfrequenzen der lokalen Kernspins gemäß Glg. 1.52. Ein Abtasten des k -Raumes erfolgt dann durch ein diskretes Aufzeichnen des NMR-Signals während des Gradienten. Mit einem solchen *Frequenzkodiergradient* (oder auch *Auslesegradient*) werden z.B. komplette k -Raum-Zeilen abgetastet.

Das hier beschriebene Fourier-Verfahren zur MR-Bildrekonstruktion wurde bereits 1975 von Kumar et al. vorgeschlagen [28]. Es ist auf 2-dimensionale (2D) und auch 3-dimensionale (3D) Bild-Datensätze anwendbar. Die umfangreiche Rechenarbeit der multidimensionalen Fouriertransformation erfolgt dabei mit dem digitalen *FFT*-Algorithmus (*Fast Fourier Transform* [29]), der jedoch gleichmäßig verteilte k -Raum-Daten benötigt. Neben der Fourier-Bildgebung gibt es auch das Verfahren der Projektions-Rekonstruktion, welches bereits von Lauterbur bei seinen ersten MR-Bildgebungs-Experimenten verwendet wurde [3]. Während dieses Akquisitionsschema in der medizinischen MR-Bildgebung nur selten zur Anwendung kommt, wird es unter anderem erfolgreich bei Elektron-Spin-Resonanz-Experimenten in der Materialforschung eingesetzt [30].

1.3.2 2D-Sequenzen und Schichtanregung

In einer 2D-Sequenz¹ wird im Gegensatz zu einer 3D-Sequenz initial eine schichtselektive HF-Anregung vorgenommen. Dadurch ist bereits eine Raumdimension eingeschränkt und die k -Raum-Kodierung erfolgt lediglich in 2 Dimensionen. Das Verfahren der Schichtselektion geht zurück auf Garoway et al. (1974) [31].

Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass die anzuregende Schicht in der xy -Ebene (senkrecht zur z -Achse) liegt. Durch Anlegen eines Magnetfeldgradienten in z -Richtung wird die Resonanzfrequenz der Spins ortsabhängig:

$$\omega_z = \gamma (B_0 + zG_z). \quad (1.59)$$

Abbildung 1.4 veranschaulicht dieses Prinzip. Für kleine Flipwinkel kann die Dicke und das Profil der angeregten Schicht Δz direkt über das Frequenzspektrum $\Delta\omega$ des HF-Pulses (Fouriertransformierte der einhüllenden Amplitudenmodulation) berechnet werden [18]:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z}. \quad (1.60)$$

Für größere Flipwinkel muss das Schichtprofil durch Lösung der Bloch-Gleichungen unter Anwesenheit des Magnetfeldgradienten berechnet werden. Die Schichtdicke wird oftmals mit „TH“ (= *thickness*) abgekürzt.

Um ein rechteckiges Profil zu erreichen, muss ein sinc-förmiger HF-Puls ($\text{sinc}(\omega t) = \sin(\omega t)/(\omega t)$) verwendet werden. Es gilt dann:

$$\Delta\omega = \frac{1}{\tau_n}, \quad (1.61)$$

¹Der Begriff „Sequenz“ steht für die zeitliche Abfolge von HF-Pulsen und Magnetfeldgradienten zur Aufnahme eines MR-Rohdatensatzes.

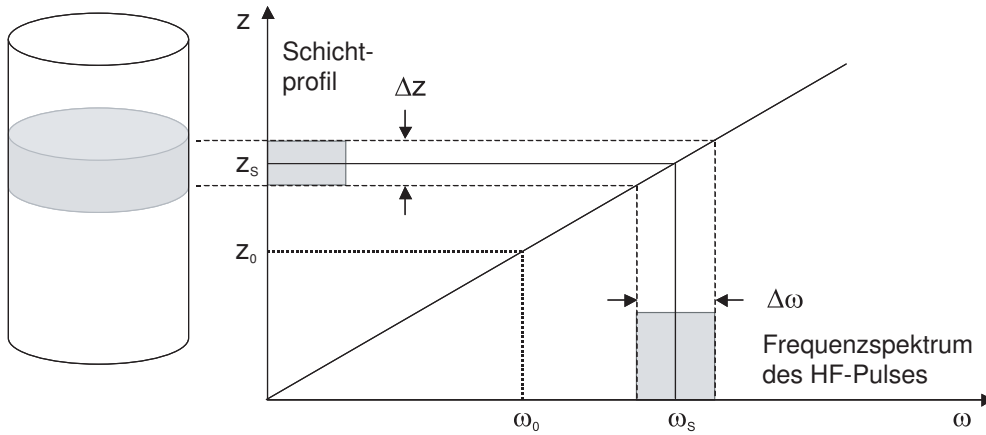


Abb. 1.4: Prinzip der schicht-selektiven Anregung: Ein Magnetfeldgradient erzeugt eine örtliche Variation der Resonanzfrequenzen der Kernspins. Die Frequenzbandbreite $\Delta\omega$ des HF-Pulses bestimmt die Schichtdicke Δz , innerhalb der die Spins angeregt werden. Die Zentralfrequenz ω_s legt den Mittelpunkt der Schicht fest.

wobei τ_n der Zeitpunkt des ersten Nulldurchgangs des sinc-förmiger HF-Pulses ist. Die Anregungsbandbreite des HF-Pulses skaliert demnach mit seiner Länge. Aufgrund der endlichen Pulsdauer gibt es stets Abweichungen vom idealen Rechteckprofil für die Schichtanregung.

Schichtversatz

Diese Überlegungen gelten idealerweise für Kernspinsysteme mit einer einzelnen Resonanzlinie (wie z.B. ^{23}Na). Der Normalfall sind jedoch Multilinienspektren: Aufgrund der chemischen Verschiebung besitzen Kernspins mit unterschiedlicher chemischer Umgebung verschiedene Resonanzfrequenzen (Glg. 1.50). Dies führt bei einem schicht-selektiven Anregungspuls zu einem Schichtversatz. Liegt ein Magnetfeldgradient in z -Richtung an (G_z), so ist dieser Versatz δz proportional zu der chemischen Verschiebung Δf der Resonanzlinie:

$$\delta z = \frac{2\pi \cdot \Delta f}{\gamma G_z}. \quad (1.62)$$

Bei $\Delta f = 440 \text{ Hz}$ ² und einer Gradientenstärke von z.B. 4 mT/m ($\text{TH} = 40 \text{ mm}$) bedeutet dies für ^{31}P -Kernspins ($\gamma_P = 1,08 \cdot 10^8 \text{ (Ts)}^{-1}$) ein Schichtversatz und damit eine Fehllokalisierung des Ursprungsortes des Signals von $6,4 \text{ mm}$.

²Diese chemische Verschiebung entspricht dem Frequenzabstand von Phosphokreatin (0 ppm) und β -Adenosin 5'-Triphosphat bei $1,5 \text{ T}$ (Kap. 1.4.2).

1.3.3 Eigenschaften des k -Raumes

Aufgrund des reziproken Zusammenhangs zwischen k -Raum und Ortsraum gelten folgenden Beziehungen:

- Kleine k -Raum-Frequenzen (Zentrum des k -Raumes) bestimmen die Grobstruktur der Ortsraum-Bilder und damit den Bildkontrast.
- Hohe k -Raum-Frequenzen (Randbereiche des k -Raumes) beinhalten die Detailinformation des Bildes im Ortsraum.

Im realen NMR-Experiment wird der k -Raum in diskreten Schritten abgetastet. Für eine konstante Gradientenamplitude G während der Datenaufnahme ist die Schrittweite Δk zwischen zwei k -Raum-Punkten gegeben durch (Glg. 1.56):

$$\Delta k = \frac{\gamma}{2\pi} G \Delta t, \quad (1.63)$$

mit $\Delta t = \textit{dwell time}$ der Datenaufnahme. Der Gradient sei beispielsweise in x -Richtung angelegt (G_x). Mit Glg. 1.52 gilt dann für die Frequenz-Schrittweite bzw. die spektrale Auflösung ($\Delta\nu_{\text{aufl}}$) der Kernspins:

$$\Delta\nu_{\text{aufl}} = \frac{\gamma G_x \Delta x}{2\pi}. \quad (1.64)$$

Nach dem Sampling-Theorem (Glg. 1.31) ist $\Delta\nu_{\text{aufl}} = (N_x \cdot \Delta t)^{-1}$, und für die Ortsauflösung Δx folgt:

$$\begin{aligned} \Delta x &= \frac{\text{FOV}_x}{N_x} = \frac{2\pi}{\gamma G_x N_x \Delta t} \\ &= \frac{1}{N_x \Delta k}, \end{aligned} \quad (1.65)$$

mit $\text{FOV}_x = \text{Sichtfeld (field of view)}$ und $N_x = \text{Anzahl der Inkremente in } x\text{-Richtung}$.

Dies ergibt schließlich die grundlegenden Relationen des k -Raum-Formalismus in der MR-Bildgebung:

$$\begin{aligned} \text{FOV} &= \frac{1}{\Delta k}, \\ \Delta x &= \frac{1}{N_x \Delta k} = \frac{1}{2 \cdot k_{\text{max}}}. \end{aligned} \quad (1.66)$$

Demnach ist das FOV gegeben durch die Schrittweite der k -Raum-Abtastung (Δk), während die räumliche Auflösung des MR-Bildes über die maximale Breite ($2 \cdot k_{\text{max}}$) des aufgenommenen k -Raumes gesteuert wird.

1.3.4 MRSI

Es ist möglich, das im vorherigen Abschnitt eingeführte Konzept der Ortskodierung um eine zusätzliche spektrale Dimension zu erweitern, um Matrizen von Multilinienspektren aufzunehmen. Diese Methode wird als *NMR-spektroskopische Bildgebung* oder MRSI (*magnetic resonance spectroscopic imaging*) bezeichnet. Ähnlich wie in der MR-Bildgebung erfolgt die räumliche Kodierung über Magnetfeldgradienten. Zusätzlich wird jedoch noch der zeitliche Zerfall des NMR-Signals für jeden k -Raum-Punkt erfasst. Dies entspricht der Einführung einer zusätzlichen Kodier-Achse. Das Messsignal lässt sich dann schreiben als:

$$S(\vec{k}, t) = \int_{\vec{r}} \int_{\nu} d\vec{r} d\nu \rho(\vec{r}, \nu) e^{-i 2\pi (\vec{k} \cdot \vec{r} + \nu \cdot t)}. \quad (1.67)$$

Bei einer 3D-Ortskodierung ist eine 4D-Fouriertransformation zur Rekonstruktion des NMR-spektroskopischen Bildes notwendig. Man erhält für jeden Ort der Bildmatrix ein komplettes NMR-Spektrum. Mit Hilfe von spektralen Karten lassen sich die Intensitäten der Metabolitensignale des Gewebes orts aufgelöst über einen großen Bereich darstellen (metabolische Bilder).

k -Raum-Auslesestrategien in der MRSI

Für den Fall einer 2D-Ortskodierung hat das rekonstruierte 2D-MRSI-Signal dann folgende mathematische Struktur:

$$\rho(x, y, \nu) = \int_{k_x, k_y} \int_t dk_x dk_y dt S(k_x, k_y, t) \cdot e^{i 2\pi (k_x \cdot x + k_y \cdot y + t \cdot \nu)}. \quad (1.68)$$

So wie in der MR-Bildgebung sind auch beim MRSI unterschiedliche k -Raum-Auslesestrategien möglich. Die Schwierigkeit beim MRSI besteht jedoch darin, neben der räumlichen Kodierung auch den freien zeitlichen Zerfall des NMR-Signals zu erfassen.

Die ersten MRSI-Umsetzungen gehen zurück auf Maudsley et al. [6] und Brown et al. [7]. Bei diesen sogenannten CSI-Experimenten (*chemical shift imaging*) wird das Spinsystem zunächst mit einem schicht-selektiven HF-Puls angeregt, um anschließend das Signal ausschließlich mit Phasenkodiergradienten individuell zu kodieren. Dies entspricht einer punktförmigen k -Raum-Auslese. Nach der Ortskodierung wird der zeitliche Zerfall des NMR-Signals während der *freien* Präzession der transversalen Magnetisierung aufgezeichnet. Bei diesem konventionellen CSI-Verfahren ist die spektrale Auflösung und die zur Verfügung stehende spektrale Bandbreite nur über die Anzahl der Datenpunkte (N_δ) und der *dwell time* (Δt) entlang der Frequenzachse gegeben. In Kap. 2.2.2 wird genauer auf eine CSI-Messequenz eingegangen.

CSI ist das Standardverfahren des MRSI. Es liefert im Vergleich zu anderen Mess-techniken zwar das größte Signal-Rausch-Verhältnis, ist jedoch sehr zeitaufwendig. Die

Gesamtzeit (T_{tot}) für die Aufnahme eines 2D-CSI-Datensatzes mit einer räumlichen Kodierung von $N_x \times N_y$ Punkten ist bei einer Repetitionszeit T_R gegeben durch:

$$T_{tot} = N_x \cdot N_y \cdot T_R. \quad (1.69)$$

Bei einer 3D-Ortskodierung erweitert sich diese Berechnung durch die Anzahl der Kodierschritte entlang der dritten Raumdimension N_z .

Um die Gesamtmesszeit einer MRSI-Messung zu reduzieren, wurden daher schnelle k -Raum-Akquisitionsstrategien entwickelt. Eine der schnellsten dieser Techniken ist die echo-planare NMR-spektroskopische Bildgebung, EPSI (*echo-planar spectroscopic imaging*). Bei EPSI wird eine räumliche und die spektrale Dimension gleichzeitig kodiert. Ein 2D-Akquisitionsschema ist wie folgt aufgebaut: Zunächst wird über einen Phasenkodiergradienten eine k -Raum-Zeile ausgewählt. Anschließend wird diese Zeile mit Hilfe eines oszillierenden Auslesegradienten abgetastet. Durch den periodisch invertierten Auslesegradienten wird ein Zug von Gradientenechos generiert. Dieser Gradientenechozug ist mit dem zeitlichen Zerfall des NMR-Signals moduliert (Relaxationszeit T_2^*). Durch die sukzessive Datenaufnahme der Gradientenechos wird zum einen der k -Raum entlang des Auslesegradienten abgetastet und zum anderen erhält man über den zeitlichen Zerfalls des NMR-Signals zu jedem k -Raum-Punkt die gewünschte spektrale Information. Die Gesamtdauer einer 2D-EPSI Messung ist gegeben durch:

$$T_{tot} = N_y \cdot T_R, \quad (1.70)$$

wobei N_y = Anzahl der Phasenkodierschritte ist. Damit besitzt EPSI im Vergleich zu CSI einen „Geschwindigkeitsvorteil“ um den Faktor N_x = Anzahl der Kodierschritte in Ausleserichtung. Abbildung 1.5 illustriert die unterschiedlichen k -Raum-Auslesestrategien von CSI und EPSI.

Das Akquisitionsschema von EPSI ist ähnlich dem der echo-planaren MR-Bildgebung, EPI (*echo-planar imaging* [32]). Daher treten auch dieselben Probleme auf, welche zu unterschiedlichen spektralen Artefakten führen können. Kapitel 2 beschäftigt sich mit dem EPSI-Akquisitionsschema und den damit verbundenen notwendigen Korrekturen. In Kap. 3.3 findet sich ein Vergleich des SNR zwischen CSI und EPSI.

Die ursprüngliche Idee einer simultanen Kodierung der spektralen und einer räumlichen Dimension ist bereits Mitte der 1980er-Jahre diskutiert worden [8; 33; 34; 35; 36]. Die erstmalige Anwendung in der ^1H -MRSI am menschlichen Gehirn *in vivo* wurde jedoch erst Mitte der 1990er-Jahre realisiert [9; 10]. Eine Anwendung der *In-vivo*-EPSI-Technik an anderen Kernen als ^1H gelang erstmals T. Wilhelm in einem ^{31}P -EPSI-Experiment am menschlichen Wadenmuskel [12; 13]. Von einer Anwendung des ^{31}P -EPSI am lebenden menschlichen Gehirn wurde bisher noch nicht berichtet.

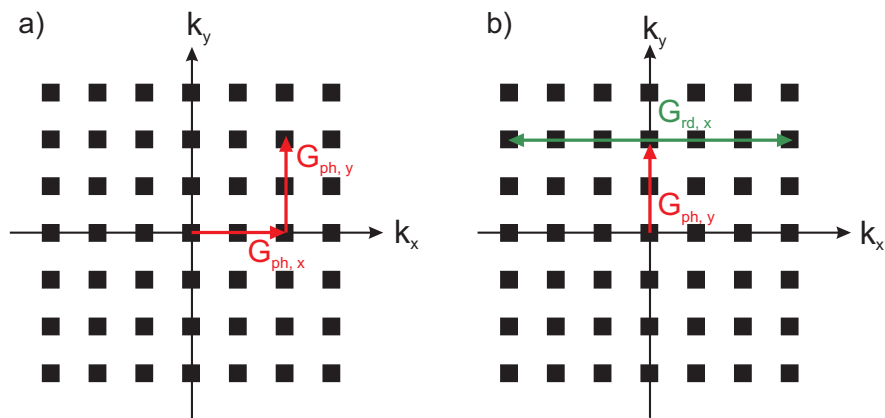


Abb. 1.5: Unterschiedliche k -Raum-Auslesestrategien von a) CSI und b) EPSI. Bei CSI wird der k -Raum rein mit Phasenkodiergradienten in x - und y -Richtung ($G_{\text{ph},x}$, $G_{\text{ph},y}$) punktförmig abgetastet. Zu jedem k -Raum-Punkt wird der FID-Zerfall des NMR-Signals aufgezeichnet. Bei EPSI wird mit Hilfe eines Auslesegradienten ($G_{\text{rd},x}$) eine simultane Kodierung der spektralen- und einer räumlichen Dimension erreicht.

1.4 Das menschliche Gehirn

*If the brain were so simple
we could understand it,
we would be so simple we couldn't.*

Lyall Watson

1.4.1 Struktur

Das Gehirn ist eines der am intensivsten untersuchten Organe des menschlichen Körpers. Trotz aller wissenschaftlichen Bemühungen ist es aber bis jetzt noch nicht gelungen, die komplexen Hirnfunktionen vollends zu entschlüsseln und zu verstehen.

Das Gehirn des Menschen wiegt etwa 1,3-1,6 kg. Stark vereinfacht lässt es sich in drei Bereiche unterteilen: Das Großhirn, das Kleinhirn und der Hirnstamm. Dabei macht das Großhirn etwa 80 % der Hirnmasse aus. Es kann wiederum in vier unterschiedliche Areale eingeteilt werden, denen verschiedene Hirnleistungen zugeordnet sind: Während im Frontallappen (Stirn-Bereich) unter anderem wesentliche Funktionen der Ich-Wahrnehmung, der Verhaltenskontrolle, des motorischen Sprachzentrums und der Bewegungssteuerung zu finden sind, sitzen im Parietallappen (Scheitellappen) das Hör- und Sprachverständniszentrum. Im hinteren Teil des Großhirns, dem Okzipitallappen, befindet sich das zentrale Areal zur Verarbeitung visueller Reize (visueller Kortex). Der Temporallappen (Schläfenlappen) ist wichtig für das Gedächtnis sowie für Gefühle und Emotionen. Im Hirnstamm befinden sich Nervenbahnen, die das Gehirn mit dem Rückenmark verbinden. Dort ist auch das Atemzentrum angesiedelt, welches die Atmung, das Herz-Kreislauf-System und den Blutdruck regelt. Das Kleinhirn ist wichtig für die motorische Koordination und steuert im Wesentlichen die Abstimmung der Bewegungsabläufe.

Das Gehirn ist von Hirnwasser (Liquor, *Cerebral Spinal Fluid*, CSF) umgeben, welches sich auch in den im Inneren des Gehirns angeordneten Hirnkammern (Ventrikel) befindet. Das Großhirn ist in der Mitte durch einen Einschnitt in zwei Hemisphären geteilt. Die Struktur der beiden Hirnhälften ist stark gefaltet bzw. gefurcht. Die 2-4 mm dicke Oberfläche des Großhirns bildet die Großhirnrinde. Abbildung 1.6 zeigt schematisch den Aufbau des menschlichen Gehirns.

Es gibt verschiedene zerebrale Zelltypen: Die *Neuronen* (Nervenzellen) bestehen aus einem Zellkörper (*Soma*), aus den Nervenzellfortsätzen (*Dendriten*) zur Aufnahme synaptisch übertragener Informationen und einem faserartigen Fortsatz (*Axon*), der elektrische Nervenimpulse vom Zellkörper wegleitet. Die graue Hirnsubstanz (*gray matter*, GM) liegt auf der Hirnrinde und besteht vorwiegend aus den Zellkörpern der Nervenzellen, während die Nervenfasern die weiße Hirnsubstanz (*white matter*, WM) im Inneren des Gehirns bilden. Neurone sind elektrisch erregbar und leitfähig und können daher

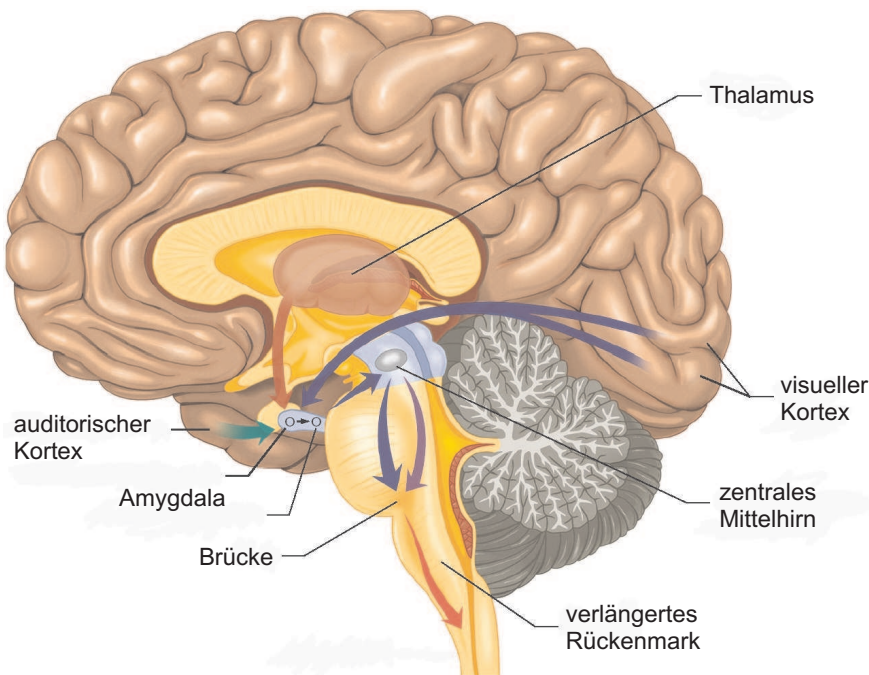


Abb. 1.6: Aufbau des menschlichen Gehirns. Das für die Verarbeitung visueller Reize zuständige Areal (visueller Kortex) befindet sich im hinteren Teil des Großhirns (Okzipitallappen). Quelle: *virginia.edu*

Nervenimpulse selektiv weiterleiten. Im Verbund werden dadurch Informationen verarbeitet und gespeichert. Der Informationsaustausch zwischen den Nervenzellen erfolgt über *Synapsen* mittels verschiedener chemischer Botenstoffe (Neurotransmitter). Das menschliche Gehirn enthält zwischen 30 und 100 Milliarden Neuronen.

Neben den Neuronen sind die *Gliazellen* der wichtigste Zelltyp im Gehirn. Sie machen etwa 50 % des gesamten Hirnvolumens aus. Die Gliazellen lassen sich noch einmal in *Astrozyten*, *Oligodendrozyten*, *Ependymzellen* und *Mikrogliazellen* untergliedern. Während die Astrozyten eine wichtige Funktion für den Stoffwechsel und die Blut-Hirn-Schranke des Gehirns spielen, bilden die Oligodendrozyten die Markscheiden um die Nervenzellfortsätze. Die Ventrikel sind von Ependymzellen ausgekleidet und die Mikrogliazellen entstammen dem Knochenmark und haben Aufgaben bei der Immunabwehr im Nervensystem.

Obwohl das Gehirn eines erwachsenen Menschen nur etwa 2 % der gesamten Körpermasse entspricht, benötigt es doch ca. 20 % des Ruhe-Energieumsatzes. Der zerebrale Energiestoffwechsel wird in Kap. 3.5.1 ausführlicher behandelt, um einen Bezug herzustellen zu dem metabolischen „Fenster“, das die hier entwickelte Messtechnik anbietet.

1.4.2 Zerebrale ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Die ^{31}P -NMR-Spektroskopie ermöglicht nicht-invasive Untersuchungen der Biochemie des lebenden menschlichen Gehirns. Bereits bei einer Feldstärke von 1,5 T lassen sich folgenden Resonanzen orts aufgelöst quantifizieren:

Phosphokreatin (PCr) Phosphokreatin ist ein temporärer Speicher von Phosphatgruppen im Energiestoffwechsel. Bei kurzfristigem, schnellem Energiebedarf wird PCr im Rahmen des Creatin-Kinase-Zyklus zur Abpufferung des ATP-Pools benutzt (Kap. 3.5.1). PCr liefert im ^{31}P -NMR-Spektrum eine einfache Singulett-Resonanz und wird daher als interne Chemical-Shift-Referenz ($\delta = 0$ ppm) verwendet.

Adenosin 5'-Triphosphat (ATP) ATP ist der Hauptenergieträger aller Zellen (jeder Lebensform). Durch Enzyme wird ATP in Adenosin-Diphosphat (ADP) und Phosphat aufgespalten. Dabei werden 64,3 kJ Energie pro kg frei. Diese Energie ermöglicht die Arbeitsleistungen in den Zellen. ATP ergibt im ^{31}P -NMR-Spektrum drei Multiplett-Resonanzen: α -ATP (Dublett, $\delta = -7,5$ ppm), β -ATP (Triplett, $\delta = -16,5$ ppm), γ -ATP (Dublett, $\delta = -2,5$ ppm).

anorganisches Phosphat (P_i) Anorganisches Phosphat entsteht bei der Dephosphorylierung der ATP-Moleküle. Über die Frequenzverschiebung relativ zu PCr lässt sich der intrazelluläre pH-Wert bestimmen [37; 38].

Phosphomonoester (PME) Die PME-Resonanzen erstrecken sich über einen weiten Spektralbereich ($\delta = 5 - 7,5$ ppm) und sind eine Superposition verbreiteter Multipletts. Der Hauptbeitrag wird dabei Phosphorylethanolamin (PE) und Phosphorylcholin (PC) zugeordnet.

Phosphodiester (PDE) Ähnlich wie die PME-Resonanzen bilden die PDE-Signale ein breites Resonanzband (Spektralbereich $\delta = 2 - 4$ ppm). Hauptbestandteile sind Glycerophosphorylethanolamin (GPE) und Glycerophosphorylcholin (GPC). Die verschiedenen PDE- und PME-Resonanzen können bei 1,5 T nicht aufgelöst werden. Mit Hilfe von Entkopplungs-/Editing-Sequenzen, z.B. RINEPT, ist man in der Lage, die Hauptkomponenten (PE, PC, GPE, GPC) quantitativ zu analysieren [39; 40; 41].

Abbildung 1.7 zeigt ein typisches *In-vivo*- ^{31}P -NMR-Spektrum des menschlichen Gehirns (orts aufgelöste Messung im visuellen Kortex). Die Resonanzen zwischen 0 und 8 ppm sind von einem breiten Resonanzband überlagert. Ein Großteil davon sind Signale von Phospholipiden (PL). Diese Überlagerung erschwert erheblich die Quantifizierung der Resonanzen in diesem Spektralbereich. Tabelle 1.2 fasst die durchschnittliche *In-vivo*-Konzentration und die beobachtete Relaxationszeit T_1 für ^{31}P -Metabolit-Resonanzen zusammen.

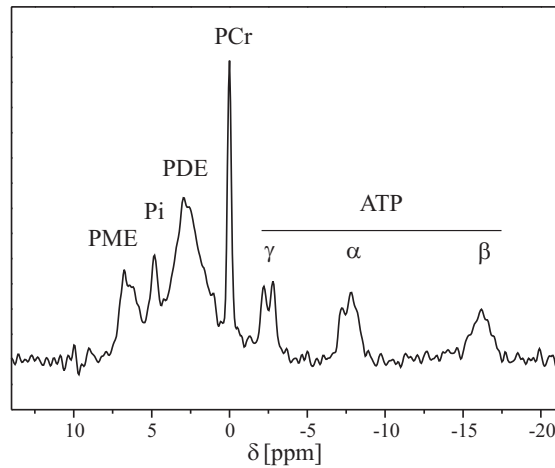


Abb. 1.7: Typisches *In-vivo*- ^{31}P -NMR-Spektrum des menschlichen Gehirns (^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messung mit Gradientenanstiegszeit = $150\,\mu\text{s}$, Messdauer = 36 min, $T_R = 180\,\text{ms}$, Voxelvolumen = 100 ml). PCr = Phosphokreatin, P_i = anorganisches Phosphat, ATP = Adenosin 5'-Triphosphat, PME = Phosphomonoester, PDE = Phosphodiester

Metabolit	Konzentration [mM]	T_1 [s]
PCr	2,7 - 5,2	2,7 - 3,6
P_i	1,0 - 2,6	1,4 - 1,5
ATP	1,8 - 3,5	0,6 - 1,4
PME	2,6 - 4,0	1,4 - 2,7
PDE	7,3 - 13,2	1,3 - 1,6

Tab. 1.2: Mittlere Konzentrationen und T_1 -Zeiten der wichtigsten ^{31}P -Metaboliten im menschlichen Gehirn [42; 43; 44].

Kapitel 2

Materialien und Methoden

2.1 Experimenteller Aufbau

2.1.1 MR-Tomograph und Spulensystem

Alle Experimente wurden an einem Ganzkörper-MR-Tomographen vom Typ MAGNETOM Vision plus[®] der Firma Siemens (Siemens Medical Solutions, Erlangen) durchgeführt (Abb. 2.1 a). Die statisch magnetische Feldinduktion des Tomographen beträgt $B_0 = 1,5$ T. Die zur Ortskodierung notwendigen zusätzlichen Gradientenfelder werden durch drei orthogonale Spulensysteme erzeugt. Zur Homogenisierung (*Shim*) und Feinabstimmung des Grundfeldes steht ein weiteres System aus insgesamt acht Spulen zur Verfügung. Der Tomograph wird mit der Software NUMARIS/3 betrieben. Neben den vom Hersteller zur Verfügung gestellten Standard-Sequenzen ist es möglich, mit dem Programm PARGEN (PARAmeter GENerator) eigene Puls-Sequenzen zu entwickeln.

Die Implementierung von EPSI-Sequenzen setzt Auslesegradienten mit besonders kurzen Gradientenanstiegszeiten voraus. Der Tomograph verfügt über ein auf dem Prinzip der resonanten Entladung basierenden „*EPI-Booster*“-System, welches sinusförmige Gradienten-Anstiegsflanken mit extrem kurzen Anstiegszeiten erzeugen kann. Diese sogenannte *slewrates* beträgt nur ein Viertel der Zeit, welche ohne den *EPI-Booster* benötigt würde (*slewrates* mit *EPI-Booster* = 125 mT/ms). Die Anstiegsflanke ist dabei durch eine Sinus-Viertel Welle gegeben, deren Dauer im Folgenden t_{ramp} = „Gradienten-Ramp-Zeit“ genannt wird. Die maximale Gradientenstärke beträgt 25 mT/m.

Der MR-Tomograph verfügt zudem über ein HF-Breitbandsystem, so dass NMR-spektroskopische Experimente nicht nur auf der Protonenfrequenz (^1H : 63,6 Hz bei 1,5 T), sondern auch auf der Phosphorfrequenz (^{31}P : 25,7 Hz bei 1,5 T) möglich sind. Mit einem zweiten, unabhängigen HF-Kanal, welcher ausschließlich auf der Protonenfrequenz

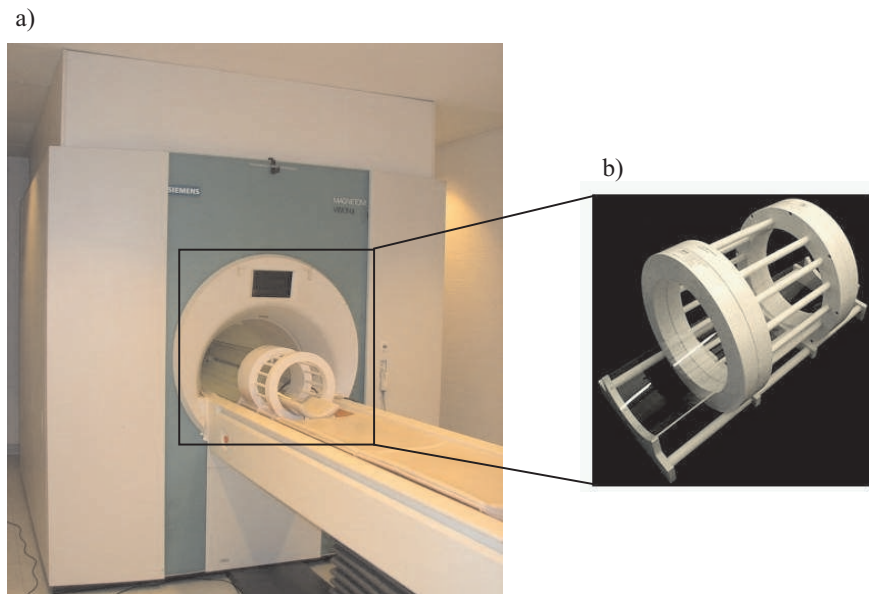


Abb. 2.1: a) Frontansicht des Ganzkörper-MR-Tomographen vom Typ MAGNETOM Vision plus[®], Hersteller: Siemens Medical Solutions, Erlangen. b) ^1H -/ ^{31}P -doppelresonante, zirkular polarisierte Kopfspule, Hersteller: Rapid Biomedical, Würzburg.

senden kann, sind zusätzlich Doppelresonanz-Experimente möglich. Frequenz und zeitliche Folge der Pulse des zweiten Kanals werden über das auf der Hauptkonsole ablaufende Sequenzpulsprogramm gesteuert. Pulsform und -dauer können dabei über einen externen Laptop, welcher mit dem Steuerrechner des zweiten Kanals verbunden ist, vorgegeben werden.

Für die Aufnahme von hochaufgelösten MR-Bildern zur Segmentierung des Gehirngewebes wurde die Standard- ^1H -Kopfspule (Hersteller: Siemens) des Tomographen verwendet. Alle ^{31}P -Experimente wurden mit einer ^1H -/ ^{31}P -doppelresonanten, zirkular polarisierten Kopfspule der Firma RAPID Biomedical, Würzburg, durchgeführt (Abb. 2.1 b). Beide Spulen verfügen über eine automatische Abstimmfunktion beim Anschluss an den MR-Tomographen.

2.1.2 Phantome

Neben der Generierung der verschiedenen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen bestand ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Arbeit in der Verbesserung und in der Optimierung der Messparameter. Ein Großteil dieser Untersuchungen wurde an Modelllösungen mit bekannten Substanzkonzentrationen, sogenannten *Phantomen*, durchgeführt. Insgesamt wurden vier verschiedene Phantome mit unterschiedlichen Stoffzusammensetzungen und unterschiedlicher Geometrie konzipiert:

Phantom Nr. 1 Flacher Kunststoff-Zylinder mit 14 cm Durchmesser und 8 cm Länge.
(wässrige) Modelllösung: 50 mMol PCr und 50 mMol PE in voll-entsalztem (VE) Wasser.

Phantom Nr. 2 Zwei-Komponenten-Phantom, bestehend aus einem mit Leitungswasser gefüllten Kunststoff-Zylinder (16 cm Durchmesser, 20 cm Länge) und einer in der Mitte des Zylinders befestigten, austauschbaren 250 ml Flasche, gefüllt mit der Testflüssigkeit.

(wässrige) Modelllösung: 50 mMol PCr, 50 mMol PE und 20 mMol ATP.

Phantom Nr. 3 Phantom mit ähnlichen Konzentrationen von phosphorylierten Metaboliten wie im Hirngewebe: 2 L Flasche.

(wässrige) Modelllösung: 10 mMol PCr, 10 mMol PE und 10 mMol ATP.

Phantom Nr. 4 Zwei-Komponenten-Phantom, ähnlich dem Phantom Nr. 2, nur mit kleineren Dimensionen (2L Flasche gefüllt mit Wasser und 100 ml Flasche gefüllt mit Testflüssigkeit, wie bereits in [45] verwendet).

(wässrige) Modelllösung: 80 mMol PE und 80 mMol Methyldiphosphonsäure (MDPA: $\text{CH}_2(\text{PO}(\text{OH})_2)_2$). MDPA besitzt im Gegensatz zu den meisten *In-vivo* Metaboliten eine große skalare Kopplungskonstante ($J = 21 \text{ Hz}$) und eine einfache Triplet-Struktur [25].

Das in Phantom Nr. 1, 2, 3 enthaltene PCr ist chemisch instabil und zerfällt nach einiger Zeit zu anorganischem Phosphat (P_i) und Kreatin (Cr). Die Konzentration von PCr und P_i ist daher abhängig vom Messzeitpunkt.

Abbildung 2.2 zeigt exemplarisch ein Foto von Phantom Nr. 2 zusammen mit unlokalisierten ^{31}P -FID Spektren aller vier Testphantome.

Für *In-vivo*-Messungen wurde ein kleines Phantom, gefüllt mit etwa 50 ml Tris(dimethylamino)phosphin (*TDP*-Phantom: $\text{P}(\text{N}_3(\text{CH}_3))_6$, Konzentration unbekannt jedoch vergleichsweise hoch) verwendet. Die Resonanzfrequenz von Tris(dimethylamino)phosphin liegt in etwa 3 kHz oberhalb der Resonanzfrequenz der üblichen *In-vivo*- ^{31}P -Metaboliten.

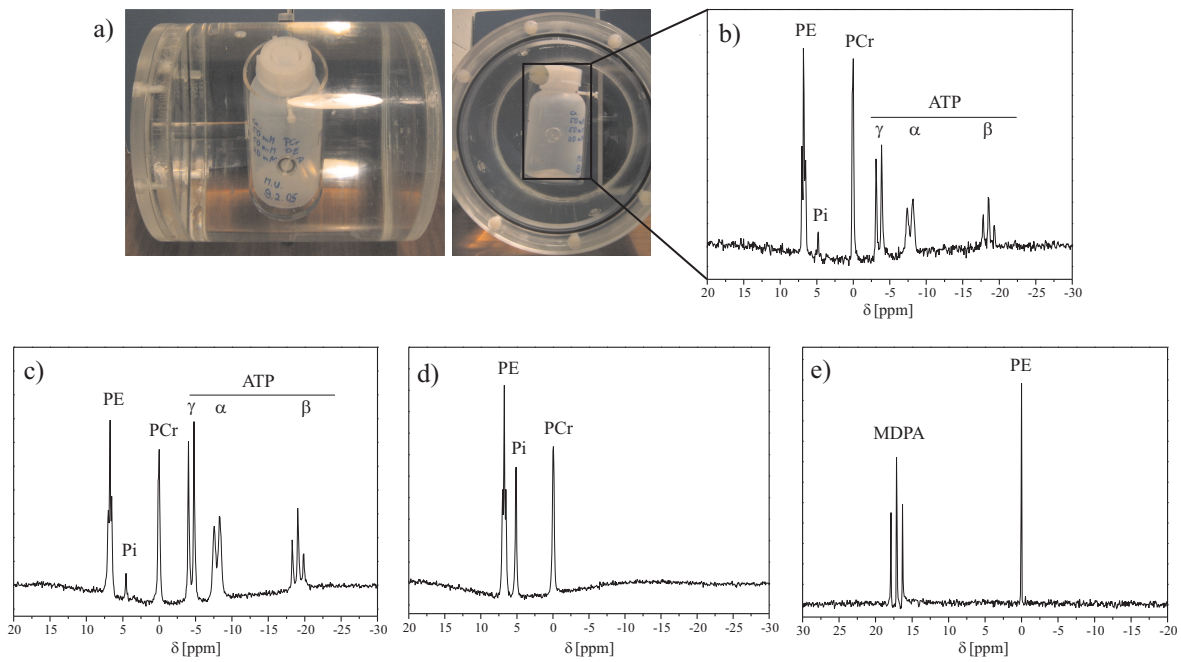


Abb. 2.2: a) Phantom Nr. 2 zusammen mit unlokalisierten Spektren aller vier zur Optimierung der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen benutzten Phantome (FID-Messung); b) Phantom Nr. 2 ($T_R = 2\text{ s}$, $nav = 30$, $\alpha = 60^\circ$); c) Phantom Nr. 3 ($T_R = 5\text{ s}$, $nav = 30$, $\alpha = 60^\circ$); d) Phantom Nr. 1 ($T_R = 1\text{ s}$, $nav = 30$, $\alpha = 60^\circ$); e) Phantom Nr. 4 ($T_R = 1\text{ s}$, $nav = 60$, $\alpha = 60^\circ$).

2.2 Pulssequenzen

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit eingesetzten und teilweise neu entwickelten Pulssequenzen vorgestellt und die wichtigsten Sequenzparameter erklärt.

Im Gegensatz zu der rein phasenkodierten CSI-Technik, bei der das Signal während der freien Präzession des Spinsystems aufgezeichnet wird, verwendet EPSI periodisch invertierte Auslesegradienten während der Datenaufnahme. Dabei werden die spektroskopische und eine räumliche Dimension gleichzeitig kodiert, was zu einer drastischen Reduktion der Messzeit führt. Das Messprinzip von EPSI wurde bereits in Kap. 1.3.4 skizziert und soll im Folgenden etwas genauer beschrieben werden.

2.2.1 $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen

Als Basis der implementierten $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen diente die von T. Wilhelm im Rahmen seiner Dissertation erstmals realisierte ^{31}P -EPSI-Technik für die Anwendung am menschlichen Wadenmuskel (mit einer ^{31}P -Oberflächenspule) [12; 13], welche dann später von M. Lang zum Doppelresonanz-Verfahren mit *NOE*-Verstärkung des ^{31}P -Signals erweitert wurde [14].

Alle $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen wurden mit sinusförmigen Auslesegradienten implementiert. Der primäre Grund hierfür ist die Tatsache, dass die notwendigen, extrem kurzen Gradientenanstiegszeiten t_{ramp} nur mit Hilfe des *EPI-Boosters* generiert werden konnten, welcher wiederum nur ein sinusförmiges Ansteigen des Gradienten zulässt.

Sequenzstruktur

Die Struktur der $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen ist in Abb. 2.3 dargestellt.

Zunächst wird ein rechteckförmiger HF-Puls auf der Protonen-Resonanzfrequenz zur *NOE*-Verstärkung des ^{31}P -Signals eingestrahlt (Pulsdauer $t_p = 2$ ms). Danach folgt der schicht-selektive Anregungspuls (*sinc*-Puls mit $t_p = 1,28$ ms) für das ^{31}P -Spinsystem. Der zeitliche Abstand t_{noe} zwischen diesen beiden Pulsen beeinflusst direkt den ^{31}P -Signalverstärkungsgrad aufgrund des *NOE*-Effekts. Er wurde gemäß Ref. [24] mit $t_{\text{noe}} = 11,76$ ms gewählt [14]. Unmittelbar nach dem HF-Anregungspuls schließt sich ein $440\text{ }\mu\text{s}$ langer dreieckförmiger Phasenkodiergradient G_y an, gefolgt von einem sinusförmigen Auslesegradienten G_x mit der Anstiegszeit t_{ramp} und Periodendauer $\Delta\tau$. Die Verzögerung τ_G zwischen dem ^{31}P -HF-Anregungspuls und dem Beginn der Datenaufzeichnung beträgt in allen $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen 1,1 ms. Während der Auslesegradient periodisch geschaltet wird, erfolgt eine zeitlich nicht äquidistante Aufzeichnung des Signals.

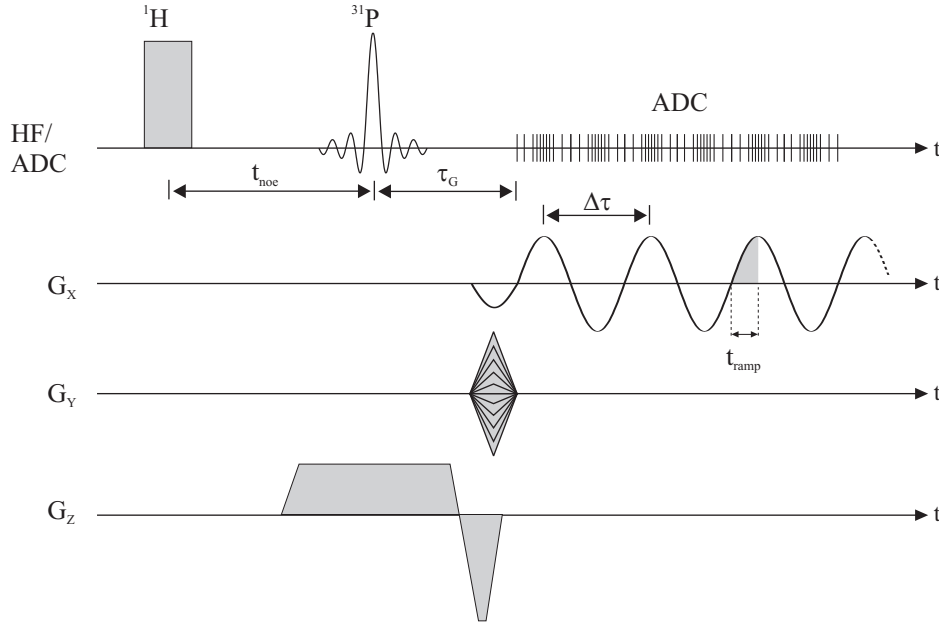


Abb. 2.3: Struktur der $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen: Ein HF-Rechteckpuls (Pulszeit $t_p = 2\text{ ms}$) auf der Protonenfrequenz zur NOE-Verstärkung des ^{31}P -Signals wird gefolgt von einem schicht-selektiven ^{31}P -Anregungspuls (*sinc*-Puls mit $t_p = 1,28\text{ ms}$, zeitliche Verzögerung $t_{\text{noe}} = 11,76\text{ ms}$). Nach einem dreieckförmigen Phasenkodiergradienten folgt ein sinusförmiger Auslesegradient mit Anstiegszeit t_{ramp} (Verzögerung $\tau_G = 1,1\text{ ms}$) und Periodendauer $\Delta\tau$, der einen Gradientenechozug von 256 Echopaaren erzeugt. Die Datenaufnahme erfolgt mit einem zeitlich nicht gleichmäßigen Messraster, so dass die Datenpunkte äquidistant im k -Raum angeordnet sind.

Der periodisch invertierte Auslesegradient $G_x(t)$ mit maximaler Amplitude A_0 ,

$$G_x(t) = A_0 \cdot \sin(2\pi t / \Delta\tau), \quad (2.1)$$

erzeugt in k_x -Richtung einen Zug von Gradientenechos, wobei eine Periode $\Delta\tau$ von G_x gerade zwei Gradientenechos generiert (Abb. 2.4). Dieser periodische Lesegradient bewirkt, dass der k -Raum ebenfalls periodisch in k_x -Richtung abgelaufen wird. Dabei ist der Maximalwert k_{max} nach Glg. 1.56 gegeben durch:

$$k_{\text{max}} = \frac{\gamma_P}{2\pi} \int_0^{\Delta\tau/4} G_x(t) dt = A_0 \cdot \frac{\gamma_P \cdot \Delta\tau}{(2\pi)^2} \quad (2.2)$$

Damit die Gradientenechos dabei auf den Mittelpunkt des k -Raumes zentriert sind, wird unmittelbar vor der Datenaufnahme mit einem Dephasiergradient (Sinushalbwellen) der Rand des k -Raumes „angefahren“. Jedes Gradientenecho wird mit N_x Stützpunkte längs der Zeitachse und einem zeitlich nicht äquidistanten Aufnahmeraster aufgezeichnet. Die beiden senkrecht aufeinander stehenden Magnetfeldgradienten G_x und G_y erzeugen demnach eine 2-dimensionale, räumliche Kodierung des Messsignals. Die für

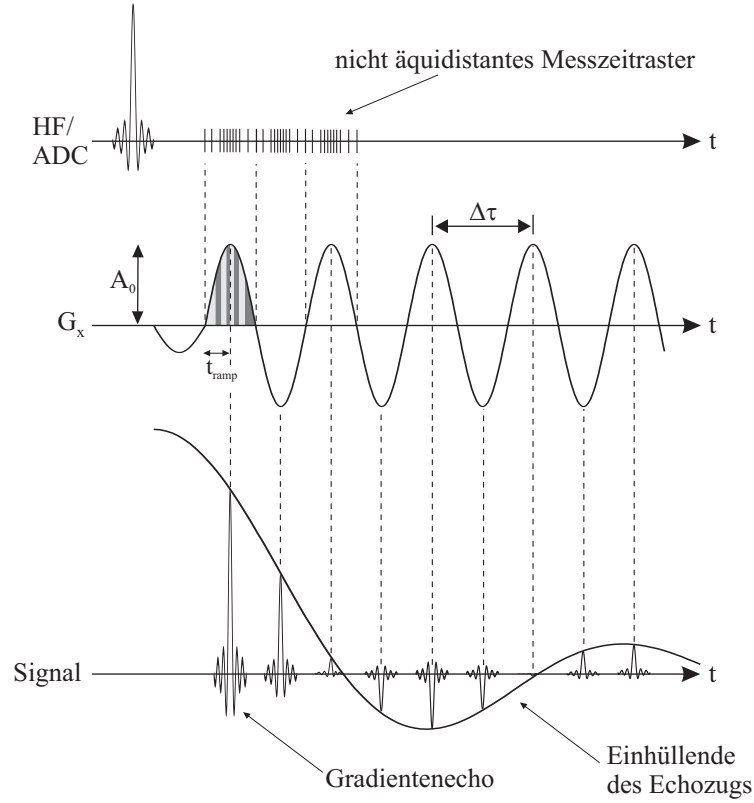


Abb. 2.4: ^{31}P -EPESI-Sequenz: Der sinusförmige Auslesegradient (mit maximaler Amplitude A_0 und Periodendauer $\Delta\tau$) erzeugt einen Gradientenechozug ($N_\delta = 256$ Echopaare), welcher mit dem zeitlichen T_2^* -Zerfall der Magnetisierung moduliert ist. Damit wird eine räumliche und die spektrale Dimension gleichzeitig kodiert. Jedes Gradientenecho wird mit N_x Punkten und einem zeitlich nicht äquidistanten Aufnahmegeraster aufgezeichnet.

MRSI-Methoden notwendige Abtastung des k -Raumes erfolgt also mit insgesamt N_y Phasenkodier-Gradientenpulsen und N_x Abtastpunkten der Gradientenechos. Für jede phasenkodierte k -Raum-Zeile erfolgt eine HF-Anregung.

Der vom Auslesegradient erzeugte Gradientenechozug ist mit dem zeitlichen T_2^* -Zerfall der Magnetisierung moduliert (Abb. 2.4). Diese Modulation beinhaltet die spektrale Information von EPSI [33; 34]. Beim periodischen Durchlaufen immer derselben, durch G_y individuell kodierten k -Raum-Zeile, kann somit nach dem Umsortieren der Messdaten der zeitliche Verlauf des NMR-Signals eines bestimmten k -Raum-Punktes rekonstruiert werden. Damit wird bei EPSI sowohl eine räumliche als auch die spektrale Dimension gleichzeitig kodiert und ausgelesen.

Alle in dieser Arbeit verwendeten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPESI-Sequenzen wurden für die Erzeugung von $N_\delta = 256$ Gradientenechopaaren implementiert (insgesamt 512 einzelne Gradientenechos). Die Matrixgröße betrug immer $N_x \times N_y = 8 \times 8$, so dass für die Aufnahme einer kompletten ^{31}P -EPESI-Matrix insgesamt 8 HF-Anregungspulse notwendig waren.

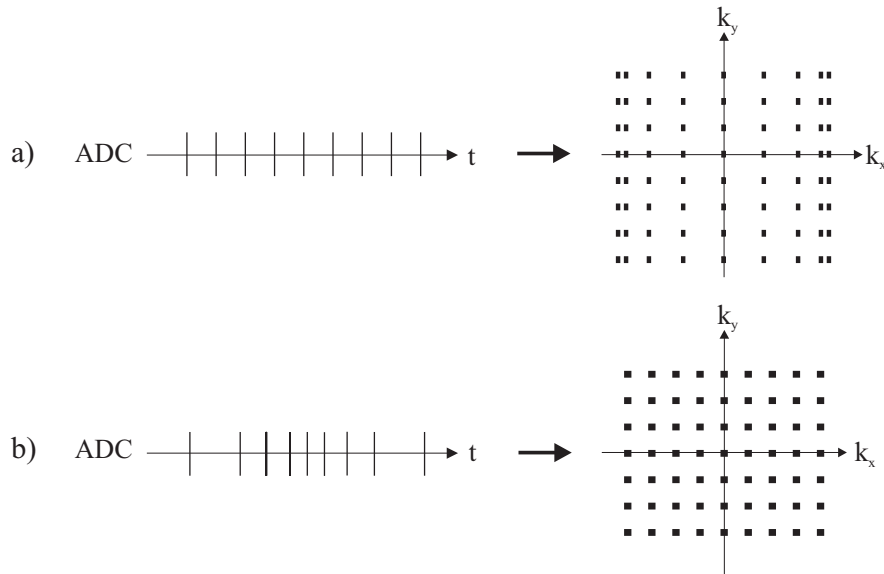


Abb. 2.5: a) Bei einem zeitlich äquidistanten Messzeitraster werden bei sinusförmigen Auslesegradienten die äußeren k -Raum-Zonen enger abgetastet als die inneren. Um eine diskrete (digitale) Fouriertransformation durchführen zu können, müssen die Daten erst auf ein gleichmäßiges k -Raum-Raster interpoliert werden (*gridding*). b) Ein zeitlich nicht äquidistantes Messzeitraster sorgt hingegen dafür, dass die Daten im k -Raum gleichmäßig angeordnet sind.

Die Realisierung und Programmierung der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz auf dem MR-Tomograph ist detailliert im Anhang A dieser Arbeit erläutert. Dort findet sich auch der Quellcode für eine ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz mit einer Gradientenanstiegszeit von $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$.

Zeitlich variable Datenaufnahme

Durch den sinusförmigen Amplitudenverlauf des Auslesegradienten G_x führt ein zeitlich äquidistantes Aufnahmeraster zu einer nicht gleichmäßigen Abtastung des k -Raumes (Abb. 2.5). Äußere k -Raum-Zonen werden enger abgetastet als innere. Um trotzdem den zur Datenrekonstruktion notwendigen diskreten Fouriertransformationsalgorithmus benutzen zu können, müssten die Daten zunächst auf ein äquidistantes k -Raum-Gitter interpoliert werden (*gridding*).

Alternativ dazu können die Daten auch mit einem zeitlich nicht äquidistantem Raster aufgenommen werden. Der für diese Experimente verwendete MR-Tomograph unterstützt diese Aufnahmetechnik. Dabei wird die zeitliche Struktur der Datenaufnahme gemäß des sinusförmigen Auslesegradienten so angepasst, dass die Daten im k -Raum bereits gleichmäßig verteilt sind (siehe Abb. 2.5). Dadurch ist kein *gridding* der Daten erforderlich.

Das zeitlich nicht äquidistante Messraster setzt voraus, dass das Integral der zwischen zwei benachbarten Datenpunkten zurückgelegten Strecke im k -Raum immer konstant und gerade $(1/N_x)$ -tel der gesamten k -Raum-Fläche ist. Für zwei Messpunkte zu den Zeitpunkten t_n und t_{n+1} gilt dann:

$$\frac{\gamma_P}{2\pi} \int_{t_n}^{t_{n+1}} G_x(t) dt = \text{konstant} \stackrel{!}{=} \frac{2 k_{max}}{N_x} \quad (2.3)$$

für alle Messpunkte $n = 1, 2, \dots, N_x$. Einsetzen von Glg. 2.1 und 2.2 ergibt:

$$\cos\left(2\pi \frac{t_n}{\Delta\tau}\right) - \cos\left(2\pi \frac{t_{n+1}}{\Delta\tau}\right) = \frac{2}{N_x}. \quad (2.4)$$

Damit kann rekursiv das Messzeitraster für alle 256 Gradientenechopaare berechnet und dem MR-Tomographen als externe Trigger-Datei vorgegeben werden.

Rekonstruktion

Die Rekonstruktion von EPSI-Daten ist im Vergleich zu Standard-CSI-Daten recht aufwendig. Da das Akquisitionsschema dem einer EPI-Bildgebungssequenz ähnlich ist, treten auch die meisten von EPI bekannten Artefakte auf, welche umfangreiche Korrekturen erfordern.

Der periodisch geschaltete, sinusförmige Auslesegradient erzeugt pro Periode zwei Gradientenechos. Echos mit positiver Gradientenamplitude (*ungerade* Echos) enthalten die k -Raum-Information in umgekehrter Reihenfolge wie Echos mit negativer Gradientenamplitude (*gerade* Echos). Daraus ergeben sich eine Reihe wichtiger Konsequenzen:

- Die Daten der ungeraden Echos müssen im ersten Rekonstruktionsschritt zeitlich invertiert werden. Die zu einem bestimmten k_x -Wert gehörenden geraden und ungeraden Echos können nicht unmittelbar zusammen benutzt werden, da der zeitliche Abstand der Punkte nicht gleichmäßig ist [46]. Der digitale *FFT*-Algorithmus (*Fast Fourier Transform* [47]), welcher zur Rekonstruktion verwendet wird, benötigt jedoch gleichmäßig im k -Raum verteilte Messdaten. Zudem führt das ungleichmäßige Abtasten zu einer Reduktion der spektralen Breite und daher zu Artefakten, sogenannten „Einfaltungen“. Möchte man trotzdem direkt die Daten der beiden Echotypen verwenden, muss die aufwendige *interlaced* Fouriertransformation angewendet werden [46], welche jedoch eine Vielzahl von Phasenproblemen mit sich bringen kann [48].
- Um dieses Problem zu umgehen, hat sich bei der EPSI-Technik die getrennte Rekonstruktion von geraden und ungeraden Echos durchgesetzt [9; 10; 49; 50; 51]. Beide Datensätze enthalten die vollständige k -Raum-Information, jedoch nur die Hälfte der spektralen Information. Die spektrale *dwell time* verdoppelt sich von einer halben Periode des Auslesegradienten zu einer vollen Periode ($\Delta\tau$). Dies

bedeutet, dass sich die spektrale Breite *halbiert*, was vor allem bei hochaufgelösten ^1H -EPSI Anwendungen zu Problemen führen kann. Um die spektrale Breite wieder zu vergrößern, muss der zeitliche Abstand der Gradientenechos verkürzt werden. Die erforderlichen hohen Gradientenamplituden verhindern jedoch ein schnelles Invertieren des Auslesegradienten, da es bei sehr schneller Gradientenschaltung physiologische Probleme auftreten können: Stimulation der peripheren Nerven mit der Folge unkontrollierter Muskelzuckungen [52; 53; 54]. Daher wendet man große Anstrengungen auf, um die spektrale Breite mit verschiedenen anderen Techniken wieder zu erweitern [34; 48].

- Ein weiteres großes Problem bei EPSI stellen die sogenannten *Nyquist-Geister-Artefakte* dar, welche auch aus der EPI-Bildgebung bekannt sind [55]. Bei einer EPI-Bildgebungssequenz repräsentieren gerade und ungerade Echos unterschiedliche k -Raum-Zeilen. Da das Gradientensystem des MR-Tomographen dabei im Grenzbereich der Leistungsfähigkeit gefahren wird, können selbst kleine Inkonsistenzen beim Invertieren des Auslesegradienten zu einer relativen Verschiebung der Echomaxima führen: $k_x = 0$ ist bei geraden und ungeraden Echos unterschiedlich positioniert. Dies führt zu einer Periodizität im k -Raum und daher zu $N/2$ -Geisterartefakten und Einfaltungen in Phasenkodierrichtung [18; 55]. Bei EPSI kodieren gerade und ungerade Echos die spektrale Dimension, so dass eine Verschiebung der beiden Echos zueinander ebenfalls zu (spektralen) Artefakten und „Geisterresonanzen“ führen kann [56].

Nahezu alle ^1H -EPSI-Implementationen auf neueren MR-Tomographen nutzen ein äquidistantes Messzeitraster. Die gewonnenen k -Raum-Daten müssen daher anschließend auf ein gleichmäßiges Gitter interpoliert werden. Um Verschiebungen des k -Raum-Zentrums zwischen geraden und ungeraden Echos zu kompensieren, wird oftmals versucht, den zeitlichen Versatz der Echomaxima entlang k_x durch eine genaue Messung der k -Raum-Trajektorie zu bestimmen [46; 57]. Alternativ wird der Schwerpunkt der Echos berechnet und die Echozentren zueinander ausgerichtet [56]. Die notwendige Phasenkorrektur verläuft dann ähnlich wie bei EPI [55].

Ein weiterer Grund für eine mögliche Verschiebung der Echomaxima sind zeitliche Verzögerungen der Datenaufnahme gegenüber dem Start der Gradientenschaltung. Diese „Delays“ führen ebenfalls zu einem zeitlichen Versatz der Echos [56]. In dieser Arbeit wurde ein zeitlich nicht äquidistantes Messraster verwendet. Daher sind die Messpunkte bereits gleichmäßig im k -Raum angeordnet. Da die Gradientenechos mit einer geraden Anzahl von Punkten abgetastet werden, hat das „Umdrehen“ der ungeraden Echos eine Verschiebung des Echomaximums von einem k -Raum-Punkt zur Folge. Dieser *k -Raum-Shift* führt nach dem *Fourier-Shift-Theorem* [18] zu einer linearen Phase im Ortsraum, welche korrigiert werden muss (siehe Kap. 2.3). Die zeitlichen Verzögerungen der Datenaufnahme gegenüber der Gradientenschaltung sind bei ^{31}P -EPSI eher zu vernachlässigen, da hier mit einer relativ geringen räumlichen Auflösung gearbeitet wird.

- Gerade und ungerade Echos sind aufgrund der unterschiedlichen Verzögerungsdauer zwischen HF-Anregung und Auslesebeginn mit unterschiedlichen Phasen erster Ordnung behaftet, die während der Rekonstruktion korrigiert werden müssen (Details hierzu finden sich in Kap. 2.3).
- Zusätzlich überlagern sich Störungen infolge lokaler Magnetfeldgradienten und Suszeptibilitäten mit der periodischen Amplitude des Auslesegradienten. Dies kann abhängig vom Vorzeichen des sinusförmig oszillierenden Gradienten zu einem nicht einheitlichen, „verschmierten“ Ablaufen des k -Raumes bei geraden und ungeraden Echos führen, was wiederum Phasenprobleme mit sich bringt. Diese Effekte sind bei EPSI nur sehr schwer zu kompensieren (Kap. 2.3).

Alle diese Effekte erzwingen eine getrennte Behandlung von geraden und ungeraden Echos. Die daraus resultierende Halbierung der spektralen Breite stellt bei ^{31}P -EPSI jedoch kein Problem dar: Die Auflösung ist im Vergleich zu ^1H -EPSI recht gering, was kleinere Gradientenamplituden erfordert. Daher kann der Auslesegradient genügend schnell invertiert werden, was nach Glg. 2.6 zu einer ausreichend großen spektralen Breite führt.

Nach der getrennten Rekonstruktion können die beiden Datensätze für gerade und ungerade Echos phasengleich wieder addiert werden, was idealerweise zu einer Verbesserung des SNR um den Faktor $\sqrt{2}$ führt.

Abbildung 2.6 veranschaulicht die getrennte Behandlung der geraden und ungeraden Echos: Die aufgenommenen Daten des gesamten Gradientenechozuges liegen zunächst als linearer Vektor vor. Diese Kette von Echos wird in die beiden Echotypen zerlegt und so umsortiert, dass für jeden abgetasteten k -Raum-Punkt der zeitliche T_2^* -Zerfall des jeweiligen Signals extrahiert werden kann. Für die beiden (getrennten) Datensätze wird der k -Raum jeweils immer in der selben Richtung durchlaufen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Messpunkten (spektrale *dwell time*, $\Delta\tau$) beträgt dabei immer genau eine Periodendauer und ist gegeben durch (Abb. 2.4):

$$\Delta\tau = 4 \cdot t_{\text{ramp}}. \quad (2.5)$$

Durch das Umsortieren der Daten kann somit der zeitliche Zerfall des Signals (FID) für jeden abgetasteten k -Raum-Punkt aufgenommen werden. Die nach der zeitlichen Fouriertransformation vorliegende spektrale Breite $\Delta\nu$ ist dann ebenfalls direkt an t_{ramp} geknüpft:

$$\Delta\nu = \frac{1}{\Delta\tau} = \frac{1}{4 \cdot t_{\text{ramp}}}. \quad (2.6)$$

Bei getrennter Rekonstruktion von geraden und ungeraden Echos richtet sich die Dauer, mit der der FID-Zerfall aufgezeichnet wird (FID-Akquisitionszeit, t_{aq}), nach der Anzahl der Gradientenechopaare (N_δ) und t_{ramp} :

$$t_{\text{aq}} = N_\delta \cdot 4 \cdot t_{\text{ramp}}. \quad (2.7)$$

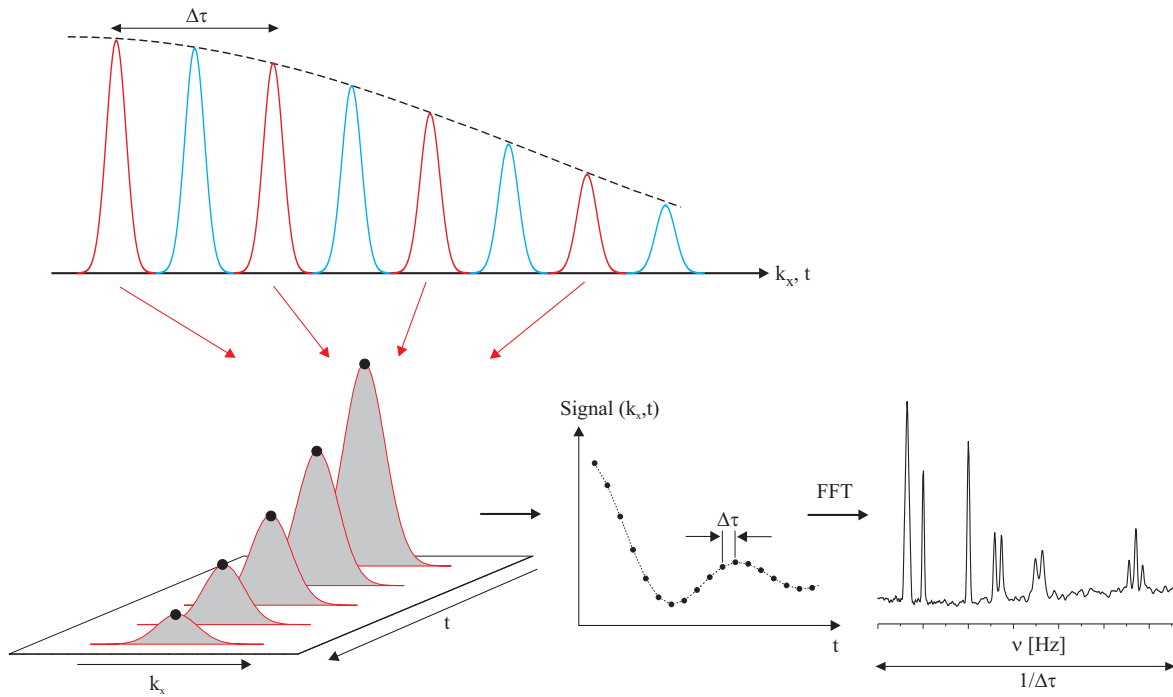


Abb. 2.6: Prinzip der Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Daten: Der vom MR-Tomographen gelieferte lineare Datenvektor wird zunächst in *gerade* Echos (negative Gradientenamplitude) und *ungerade* Echos (positive Gradientenamplitude) getrennt. Anschließend werden die einzelnen Datensätze gemäß ihrer zeitlichen Reihenfolge umsortiert, so dass für jeden abgetasteten k -Raum-Punkt der zeitliche T_2^* -Zerfall des jeweiligen Signals extrahiert werden kann (zeitlicher Abstand zwischen zwei Datenpunkten = $\Delta\tau$). Die zeitliche Fouriertransformation liefert das Spektrum zu dem betrachteten k -Raum-Punkt. Die zur Verfügung stehende spektrale Breite ist direkt an den Zeitablauf der Gradientenoszillation gekoppelt ($\Delta\nu = 1/\Delta\tau$).

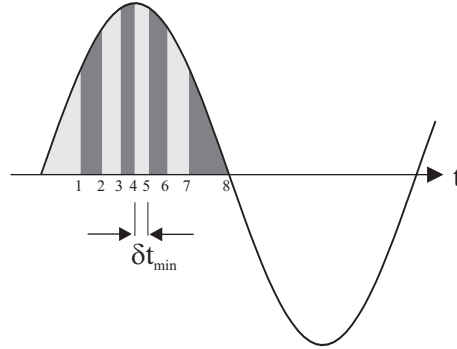


Abb. 2.7: Die notwendige Filterbandbreite bei einem nicht äquidistanten Messzeitraaster entspricht invers der kürzesten Zeitspanne zwischen zwei benachbarten Datenpunkten δt_{min} .

Ähnliches gilt für die minimale Repetitionszeit $T_{R,min}$ der ^{31}P -EPSI-Sequenzen. Der Abstand zwischen zwei HF-Anregungen ist gegeben durch die Dauer des Gradientenechozuges und der Zeit für die Präparation der Phasenzyklierung nach der Auslese sowie der Ansteuerung des 2. Kanals zur NOE-Signalverstärkung unmittelbar vor dem nächsten HF-Puls. Diese Wartezeit beträgt in allen implementierten Sequenzen etwa 25 ms. Damit ergibt sich:

$$T_{R,min} = 25 \text{ ms} + t_{aq} \propto N_{\delta} \cdot 4 \cdot t_{ramp}. \quad (2.8)$$

Bei allen EPSI-Techniken ist die richtige Wahl der Filterbandbreite $\delta\nu$ während der Messung besonders wichtig. Hier gibt es den größten Unterschied zu der CSI-Technik: Bei CSI wird das Signal nach einer individuellen Phasenkodierung ohne die Anwesenheit von Magnetfeldgradienten aufgezeichnet. Im Gegensatz dazu sind bei EPSI während der Datenaufnahme starke Lesegradien geschaltet. Daher darf die Filterbandbreite $\delta\nu$ nicht wie bei CSI gemäß der spektralen Breite $\Delta\nu$ eingestellt werden. Für EPSI gilt also:

$$\Delta\nu_{EPSI} \neq \delta\nu_{EPSI}. \quad (2.9)$$

Nach dem *Sampling*-Theorem (Glg. 1.31) muss die Filterbandbreite dem Inversen der kürzesten Zeitspanne zwischen zwei benachbarten Datenpunkten δt_{min} entsprechen, $\delta\nu = 1/\delta t_{min}$. Bei dem nicht äquidistanten Messzeitraaster von ^{31}P -EPSI liegt diese minimale *dwell time* gerade bei der maximalen Amplitude des Lesegradien (Abb. 2.7). Die notwendige Filterbandbreite kann demnach direkt aus dem numerisch berechneten Messzeitraaster gewonnen werden.

Um einen analytischen Ausdruck für $\delta\nu$ herzuleiten, kann man zunächst, ähnlich wie in der MR-Bildgebung, die maximalen durch den Lesegradien G_x am Rande des FOV auftretenden Frequenzen berechnen. Mit Glg. 1.8 ergibt sich für die Filterbandbreite:

$$\delta\nu = 2 \cdot \nu_{max} = \frac{\gamma P}{2\pi} \cdot G_{x,max} \cdot \text{FOV}_x, \quad (2.10)$$

t_{ramp} [μs]	$\Delta\nu$ [kHz]	Auflösung [Hz]	$\delta\nu$ [kHz]	t_{aq} [ms]
110	2,27	8,8	57,12	113
130	1,92	7,5	48,33	133
150	1,67	6,5	41,89	154
180	1,39	5,4	34,91	184
200	1,25	4,9	31,42	205
250	1,00	3,9	25,13	256
600	0,42	1,6	10,47	614
800	0,31	1,2	7,85	819

Tab. 2.1: Gradientenanstiegszeit t_{ramp} , spektrale Breite $\Delta\nu$ spektrale Auflösung, Filterbandbreite $\delta\nu$ und FID-Akquisitionzeit t_{aq} der acht implementierten $^{31}P\{-^1H\}$ -EPSI-Sequenzen.

mit der maximalen Gradientenamplitude $G_{x,max} = A_0$ und dem FOV in Leserichtung (Glg. 1.66): $FOV_x = 1/\Delta k_x = N_x/(2 \cdot k_{max})$. Mit Glg. 2.2 berechnet sich die erforderliche Filterbandbreite für eine ^{31}P -EPSI-Sequenz mit sinusförmigen Auslesegradienten zu:

$$\delta\nu = \frac{\pi N_x}{\Delta\tau} = \frac{\pi N_x}{4t_{ramp}}. \quad (2.11)$$

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht $^{31}P\{-^1H\}$ -EPSI-Sequenzen mit unterschiedlichen Gradientenanstiegszeiten implementiert. Alle Sequenztypen erlauben die Messung von doppelt-gekippten Schichten mit einer Schichtdicke zwischen $TH = 10$ und 80 mm. Die Echozuglängen betrug immer $N_\delta = 256$ Echopaare. Damit variierte nicht nur die spektrale Breite, sondern auch die spektrale Auflösung mit t_{ramp} . Tabelle 2.1 fasst die erzielten spektralen Breiten, spektralen Auflösungen, die notwendigen Filterbandbreiten und effektiven FID-Abtastzeiten zusammen.

Ideale Gradienten

Wäre man in der Lage, die Gradienten in infinitesimal kurzer Zeit auf den gewünschten Wert zu fahren, so wäre theoretisch EPSI mit idealen Rechteckgradienten ohne Gradientenschaltzeitverzögerungen realisierbar. Auf den dann konstanten Plateau-Werten der Gradienten würden die Daten mit konstanter *dwell time* aufgezeichnet. Bei gleicher Periodendauer $\Delta\tau$ wie die hier verwendeten Sinusgradienten wäre die erforderliche Filterbandbreite dann idealerweise gegeben durch:

$$\delta\nu_{ideal} = \frac{2 N_x}{\Delta\tau}. \quad (2.12)$$

Bei gleichem FOV, gleicher Matrixgröße, gleicher spektraler Breite und gleicher Auflösung muss bei sinusförmigen Auslesegradienten ein um den Faktor $\pi/2$ größere Filterbandbreite als bei ideal rechteckförmigen Gradienten gewählt werden. Dies ist die direkte Konsequenz aus der Tatsache, dass um in der gleichen Zeit den gleichen k -Raum abzuscannen, bei sinusförmiger Auslese die maximale Gradientenamplitude gerade um den Faktor $\pi/2$ erhöht ist.

Dadurch ergeben sich wichtige Konsequenzen für das theoretisch erreichbare Signal-Rausch-Verhältnis der implementierten ^{31}P -EPSI-Sequenzen. Dieser Aspekt wird ausführlich in Kap. 3.3 diskutiert.

Räumlicher Versatz der Resonanzen bei ^{31}P -EPSI

Der Auslesegradient bei der EPSI-Technik erzeugt die Frequenzkodierung des Messsignals in k_x -Richtung. Ähnlich wie in der EPI-Bildgebung treten auch hier die Probleme eines räumlichen Versatzes der Signale von Resonanzen unterschiedlicher chemischer Verschiebung auf (*chemical shift displacement*). Diese Effekte führen in der MR-Bildgebung bei zu kleinen Gradientenstärken zu einer räumlichen Verschiebung der Lipid-Signale [18]. Bleibt der Auslesegradient konstant ($= G_x$) während der Datenaufnahme, so ist die Verschiebung zweier Signale mit Frequenzdifferenz Δf für alle Orte gleich und gegeben durch [18]:

$$N_{\text{shift}} = \frac{\Delta f}{\Delta f_{\text{voxel}}}, \quad (2.13)$$

mit

$$\Delta f_{\text{voxel}} = \gamma_P \cdot G_x \cdot \Delta x. \quad (2.14)$$

(N_{shift} = relative räumliche Verschiebung der Ursprungsorte der Signale in Einheiten von Voxeln; Δf_{voxel} = Frequenzbandbreite pro Voxel $= \delta\nu/N_x$; Δx = räumliche Auflösung). Die Verschiebungsartefakte sind demnach umso stärker, je kleiner die Amplitude des konstanten Auslesegradienten ist.

Im Fall eines sinusförmigen Auslesegradienten, wie er hier für ^{31}P -EPSI verwendet wurde, ist das *chemical shift displacement* deutlich komplizierter und wird zu einer Funktion von k_x : spektrale Signale bei großen k -Raum-Werten, welche zu Beginn der Oszillation bei kleinen Gradientenamplituden aufgenommen werden, sind stärker beeinflusst als Bereiche um das k -Raum-Zentrum zum Zeitpunkt des Gradientenmaximums. Dies bedeutet, dass die Bilddetails stärker von einem örtlichen Versatz der einzelnen Resonanzen betroffen sind als großflächig verteilte Bereiche [58]. Da bei ^{31}P -EPSI jedoch mit einer sehr groben Auflösung von lediglich $N_x = 8$ Punkten gearbeitet wird, ist der Effekt des *chemical shift displacement* vernachlässigbar: Geht man zur Vereinfachung von idealen, konstanten Auslesegradienten aus, so beträgt für eine 8×8 Matrix das *chemical shift displacement* für die P_i - und die β -ATP-Resonanz ($\Delta f \approx 520 \text{ Hz}$ bei 1,5 T) bei einer spektralen Breite von 2 kHz ($\delta\nu = 32 \text{ kHz}$ nach Glg. 2.12) nur 0,13 Voxelbreiten.

2.2.2 Weitere Sequenzen

Für Vergleiche der neu entwickelten ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit ^{31}P -CSI in Bezug auf spektrale Qualität und SNR wurde eine auf dem Tomographen zur Verfügung stehende konventionelle ^{31}P -CSI-Sequenz benutzt, die im Folgenden beschrieben wird.

Neben den ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen wurden zwei weitere Sequenztypen implementiert: eine ^{31}P -Inversion-Recovery-Sequenz (IR mit FID-Aufnahme) zur unlokalisierten Bestimmung der T_1 -Zeiten von Phosphormetaboliten sowie eine schicht-selektive Shim-Sequenz.

^{31}P -Chemical-Shift-Imaging-Sequenz (CSI)

Wie bereits in Kap. 1.3.4 dargelegt, ist CSI die Standard-MRSI-Methode in der *in-vivo*- ^{31}P -MR-Spektroskopie. Der k -Raum wird dabei punktweise mit Hilfe von Phasenkodiergradienten abgetastet. Im Unterschied zu ^{31}P -EPSI werden beim ^{31}P -CSI während der Datenaufnahme keine Auslesegradienten geschaltet.

Für den Vergleich mit den ^{31}P -EPSI-Sequenzen wurde eine vom Hersteller des Tomographen zur Verfügung gestellte 2D- ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -CSI-Sequenz verwendet. Deren Struktur ist in Abb. 2.8 skizziert: Einem HF-Puls auf der Protonenfrequenz zur *NOE*-Verstärkung folgt ein schicht-selektiver Anregungspuls auf der ^{31}P -Frequenz. Anschließend wird das Signal mit zwei orthogonalen Gradienten G_x und G_y in $N_x \times N_y$ Schritten phasenkodiert und danach ohne die Anwesenheit von Auslesegradienten aufgezeichnet. Die Filterbandbreite $\delta\nu$ muss dabei nur an die spektrale Breite $\Delta\nu$ und damit an die *dwell time* der Datenaufnahme angepasst werden. Die Matrixgröße des ^{31}P -CSI entspricht der von ^{31}P -EPSI mit $N_x \times N_y = 8 \times 8$ Punkten. Dies ist eine übliche Auflösung beim 2D- ^{31}P -MRSI *in vivo* [59; 60].

Obwohl die hier beschriebene ^{31}P -CSI Sequenz auch die Möglichkeit einer *NOE*-Signalverstärkung bietet, wurden alle experimentellen Vergleiche mit den ^{31}P -EPSI-Sequenzen ohne diese Verstärkung durchgeführt.

^{31}P -Inversion-Recovery-Sequenz

Basierend auf einer unlokalisierten ^{31}P -FID-Sequenz wurde eine Inversion-Recovery-Sequenz (IR-FID) implementiert. Der Aufbau der Sequenz ist in Abb. 2.9 gezeigt. Nach einem nicht selektiven 180° -Puls wird nach einer Wartezeit T_I ein 90° -Auslesepuls eingestrahlt. Die dabei detektierte Magnetisierung $M(T_I)$ ist dann gegeben durch [15]:

$$M(T_I) = M_0 \cdot \left(1 - 2e^{-T_I/T_1}\right). \quad (2.15)$$

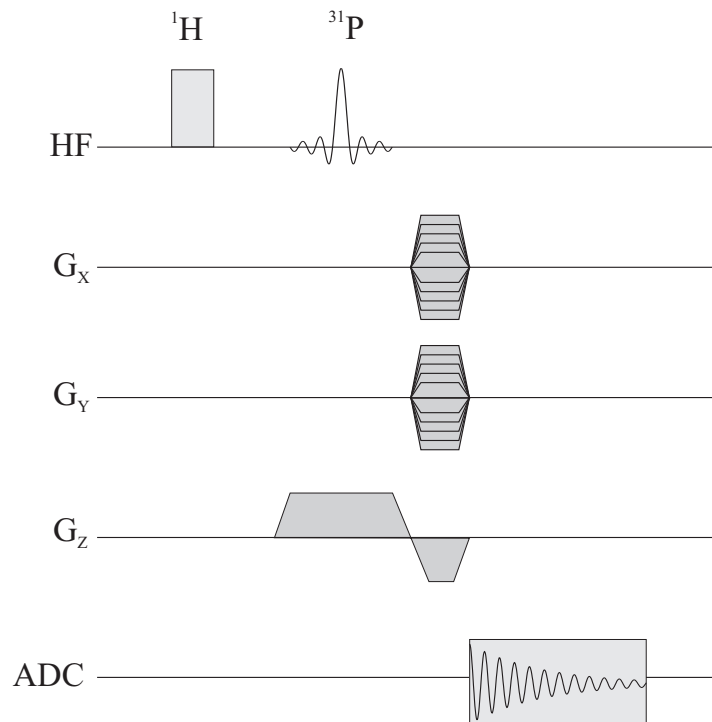


Abb. 2.8: Aufbau einer $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -CSI-Sequenz: Ein HF-Puls auf der Protonenfrequenz zur *NOE*-Signalverstärkung des ^{31}P -Spinsystems wird gefolgt von einem schicht-selektiven ^{31}P -Anregungspuls. Mit zwei orthogonalen Phasenkodiergradienten wird das FID-Signal 2-dimensional in der Schichtebene kodiert und anschließend ausgelesen.

Trägt man das für eine Resonanz gemessene Signal als Funktion von T_I auf, so kann durch den Fit von Glg. 2.15 die individuelle longitudinale Relaxationszeit T_1 ermittelt werden.

Schichtselektive Shim-Sequenz

Bei allen Experimenten zur NMR-Spektroskopie spielt die Homogenisierung des Magnetfeldes über den zu untersuchenden Bereich eine äußerst wichtige Rolle. Ein inhomogenes Grundmagnetfeld verursacht Linienverbreiterungen und die spektrale Qualität wird beeinträchtigt. Aus diesem Grund wird zusätzlich zum passiven Shim mit speziellen *Shim-Sequenzen* die Feldhomogenität weiter erhöht.

Da die Signale der ^{31}P -Metaboliten für diese Justagen viel zu klein sind, benutzt man das Wassersignal. Die 2D- ^{31}P -EPSI-Sequenzen enthalten zwingend einen schichtselektiven Anregungspuls (Kap. 2.2.1). Die Schichtdicke kann dabei zwischen 10 und 80 mm variiert und gekippt werden. Basierend auf einer FID-Sequenz wurde eine Shim-Sequenz

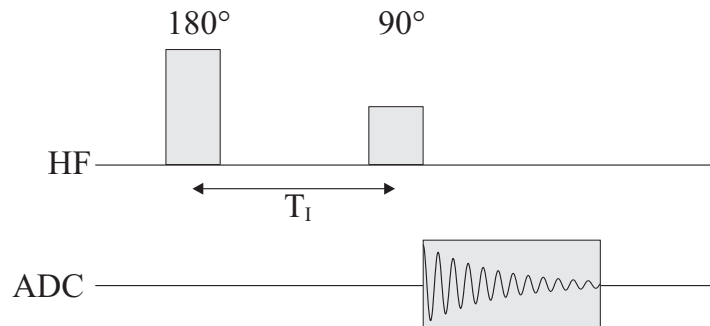


Abb. 2.9: ^{31}P -Inversion-Recovery-Sequenz: Inertial wird ein globaler 180° -Puls und nach einer Wartezeit T_I ein 90° -Auslesepuls eingestrahlt.

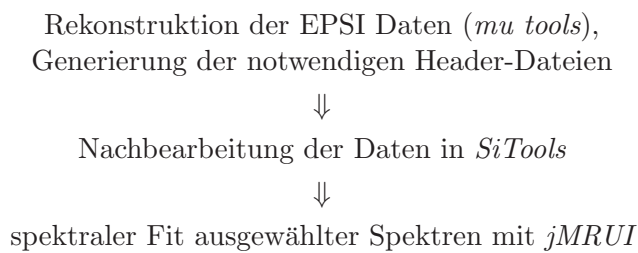
entwickelt, welche den gleichen schichtselektiven Anregungspuls verwendet. Damit kann das Magnetfeld nun auf die später tatsächlich gemessene Schichtebene abgestimmt werden, wodurch dort eine deutlich bessere B_0 -Feldhomogenität erreicht wird.

2.3 Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Spektren

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine geeignete Softwareumgebung zur ^{31}P -EPSI-Datenrekonstruktion programmiert. Ziel war es, eine benutzerfreundliche Software zu entwickeln, welche die ^{31}P -EPSI-Daten so rekonstruiert, dass sie direkt in die beiden Auswerteprogramme für MRSI-Daten, *SiTools* [61; 62] und *jMRUI* [63], eingelesen werden können. Während sich *SiTools* hervorragend zur Darstellung und Aufbereitung von 2D- und 3D-MRSI-Datensätzen eignet, sind in *jMRUI* verschiedene Fit-Algorithmen implementiert, mit denen die Quantifizierung der ^{31}P -EPSI-Spektren möglich ist.

Es wurde mit IDL (Version 6.0, Research Systems; Boulder, CO, USA) ein Programmpaket (*mu tools*) entwickelt, welches aus einem Hauptrekonstruktionsprogramm und insgesamt 10 weiteren Hilfs- und Unterprogrammen besteht.

Die Software verknüpft die ^{31}P -EPSI-Daten mit den beiden Auswerteprogrammen. Eine typische Auswertung gliedert sich dann in drei Schritte :



Alle Programme von *mu tools* lassen sich bequem über graphische Oberflächen bedienen. Das Hauptprogramm zur eigentlichen EPSI-Datenrekonstruktion wird im Folgenden genauer erläutert. Eine kurze Beschreibung der anderen 10 Programme findet sich in Anhang B.

2.3.1 Software zur Datenrekonstruktion

Das Datenrekonstruktionsprogramm folgt dem grundlegenden EPSI-Prinzip, welches in Kap. 2.2.1 bereits beschrieben wurde. Es besteht aus verschiedenen Programmschritten:

1. Über die graphische Oberfläche (Abb. B.1) wird zunächst die verwendete Gradientenanstiegszeit angegeben. Zusätzlich können verschiedene Optionen, wie z.B. unterschiedliche Ausgabevarianten, eingestellt werden. Alle gewünschten Datensätze werden auf einmal ausgewählt und dann nacheinander abgearbeitet.
2. Nach dem Einlesen eines ^{31}P -EPSI-Rohdatensatzes erfolgt das Umsortieren der Information. Die Daten liegen zunächst in einem linearen Vektor vor: für jeden

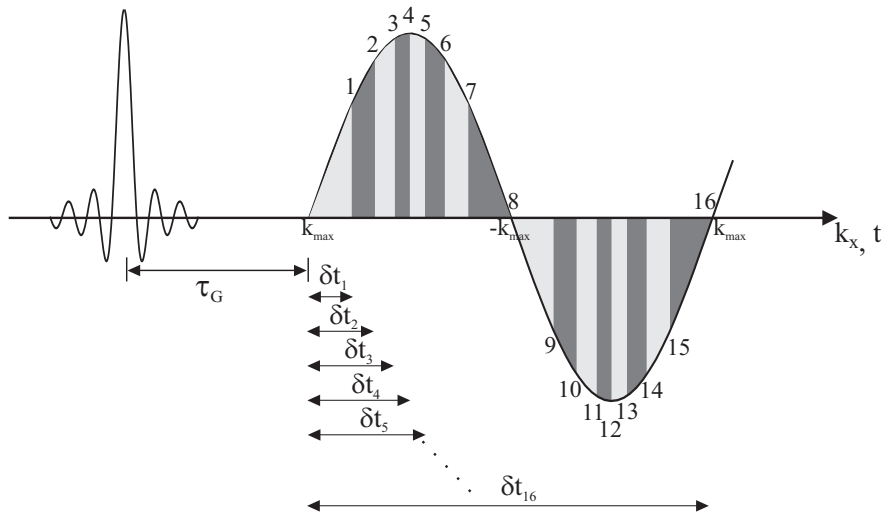


Abb. 2.10: Erste Periode des sinusförmigen Auslesegradienten mit den ersten 16 Datenaufnahmepunkten des zeitlich nicht äquidistanten Messrasters. Die zeitliche Verzögerung der ersten Punkte im FID bezüglich des Anregungspulses ist abhängig von der Verzögerung $\delta t_i = \delta t(k_x)$ und der konstanten Verzögerung τ_G (Glg. 2.16).

Phasenkodierschritt ein kompletter Gradientenechozug mit 256 Echopaaren. Dieser Vektor wird zeitlich umsortiert und gerade und ungerade Echos werden getrennt.

3. Um zur späteren Nachbearbeitung das Programm *SiTools* benutzen zu können, müssen die eigentlichen Daten von den Header-Informationen getrennt und in zwei separate Dateien gespeichert werden. Die Header-Einträge des ^{31}P -EPSI-Rohdatenvektors werden ausgelesen und es wird eine neue, an die von *SiTools* verwendete Form angegliche Version des Headers generiert. Damit sind auch gekippte ^{31}P -EPSI-Schichten in *SiTools* auswertbar.
4. Nach dem Umsortieren der Daten liegt für jeden k -Raum-Punkt (k_x, k_y) ein FID-Signal vor. Der erste Datenpunkt dieses FID-Zerfalls besitzt jedoch in Abhängigkeit von k_x eine unterschiedliche zeitliche Verzögerung (*delay time* $t_d(k_x)$) bezüglich des ^{31}P -Anregungspulses [46]. Abbildung 2.10 verdeutlicht diesen Sachverhalt: gezeigt ist die erste Periode des sinusförmigen Auslesegradienten mit den ersten 16 Datenpunkten des zeitlich nicht äquidistanten Messrasters. Bei einer Matrix mit $k_x = 8$ Punkten entsprechen die ersten 8 ADC-Ereignisse den Startpunkten der FIDs für die ungeraden Echos, während Datenpunkte 9-16 die ersten Datenpunkte der FIDs für die geraden Echos sind. Die Verzögerung des FID-Aufnahmestartpunktes bezüglich des Anregungspulses ist damit abhängig vom entsprechenden Messzeitraaster für jede individuelle Gradientenanstiegszeit t_{ramp} . Für die *delay time* gilt:

$$t_d(k_x) = \tau_G + \delta t(k_x) \quad (2.16)$$

mit τ_G = Verzögerung der Auslese aufgrund der Schaltung von Phasenkodiergradienten G_y (siehe Kap. 2.2.1) und $\delta t(k_x)$ = Verzögerung des ersten Datenpunktes am Punkt k_x gemäß des sinusförmigen Messzeitrasters. Diese Verschiebung der FID-Startzeit führt nach der zeitlichen, inversen Fouriertransformation zu einer linearen Phase $\phi(k_x, \nu)$ in der Frequenzdomäne:

$$S(x, y, \nu) = \int_{k_x, k_y} \int_t dk_x dk_y dt S(k_x, k_y, t) \cdot e^{i 2\pi (k_x \cdot x + k_y \cdot y + t' \cdot \nu)} \quad (2.17)$$

mit $t' = t + t_d(k_x)$. Zusammen mit Glg. 2.16 ergibt sich dann:

$$S(x, y, \nu) = \int_{k_x, k_y} dk_x dk_y e^{i 2\pi (k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \cdot \left[\underbrace{e^{i 2\pi t_d(k_x) \cdot \nu}}_{\phi(k_x, \nu)} S(\vec{k}, \nu) \right] \quad (2.18)$$

Um diese lineare Phase $\phi(k_x, \nu)$ zu eliminieren, wird eine lineare Phasenkorrektur nach der zeitlichen- aber vor der räumlichen Fouriertransformation der Rohdaten durchgeführt. Die Verzögerungsdauer $\delta t(k_x)$ wird dabei dynamisch je nach verwendeter Sequenz für jeden Punkt k_x aus dem Messzeitraster ermittelt. Praktisch ist diese Korrektur so implementiert, dass der Rohdatensatz nach der zeitlichen Fouriertransformation und der linearen Phasenkorrektur wieder zurück in die Zeit-Domäne transformiert wird, so dass zunächst ein nicht fouriertransformierter, aber korrigierter $S(k_x, k_y, t)$ -Datensatz vorliegt.

5. Durch den periodisch invertierten Auslesegradienten wird der k -Raum bei positiven und negativen Gradientenamplituden in umgekehrter Richtung durchlaufen. Gerade und ungerade Echos enthalten daher die Information ebenfalls in umgekehrter Reihenfolge. Aus diesem Grund müssen die Daten für ungerade Echos in k_x -Richtung umsortiert werden.
6. Ausgabe der nicht fouriertransformierten Daten und der dazugehörigen Header-Dateien in einem für *SiTools* lesbaren Format (*.rsd und *.rsp Dateien).
7. 3D-Fouriertransformation des $S(k_x, k_y, t)$ -Datensatzes (zwei räumliche und eine spektrale Dimension). Dabei werden die von *SiTools* bereitgestellten Routinen in das Auswerteprogramm eingebunden. Dies gibt die Möglichkeit, alle FFT-Fouriertransformations-Optionen von *SiTools* wie z.B. ein räumliches oder zeitliches Zero-filling sowie verschiedene Filterfunktionen komfortabel zu nutzen. Die Text-Datei mit den notwendigen Angaben kann bereits unter Punkt (1) ausgewählt werden.
8. Die $N_x = 8$ Datenpunkte entlang einer halben Periode des Auslesegradienten werden nicht symmetrisch um $k_x = 0$ aufgenommen (Abb. 2.10). Daher führt die gegenläufige Sortierung der ungeraden Echos in (5) zu einem Versatz der beiden Datensätze von genau einem k -Raum-Punkt, $\Delta k = \text{konstant} = -1$. Nach dem

Fourier-Shift-Theorem [18] führt dies, ähnlich wie in (4), zu einer linearen Phase, diesmal jedoch im Ortsraum ($\phi(\Delta k, x)$):

$$S'(x, y, \nu) = \int_{k_x, k_y} \int_t dk_x dk_y dt S(k_x, k_y, t) \cdot e^{i 2\pi (k'_x \cdot x + k_y \cdot y + t \cdot \nu)} \quad (2.19)$$

mit $k'_x = k_x + \Delta k$. Es gilt dann:

$$\begin{aligned} S'(x, y, \nu) &= \int_{k_x, k_y} \int_t dk_x dk_y dt S(k_x, k_y, t) \cdot e^{i 2\pi (k_x \cdot x + k_y \cdot y + t \cdot \nu)} \cdot e^{i 2\pi \Delta k \cdot x} \\ &= \underbrace{e^{i 2\pi \Delta k \cdot x}}_{\phi(\Delta k, x)} \cdot S(x, y, \nu) \end{aligned} \quad (2.20)$$

Diese lineare Phase wird im Rekonstruktionsprogramm nach der 3D-Fouriertransformation mit $\phi(\Delta k, x)_{\text{corr}} = -\phi(\Delta k, x)$ korrigiert.

9. Ausgabe des komplett fouriertransformierten und phasenkorrigierten Datensatzes in einem für *SiTools* lesbaren Format (*.sid und *.sip Dateien) mit optionaler Ausgabe der Spektren als Text-Dateien in der von *jMRUI* verwendeten Anordnung.

Nach Durchlaufen des Rekonstruktionsprogrammes liegen für jede ^{31}P -EPSI-Messung je ein Datensatz für gerade und ungerade Echos vor, welche in *SiTools* oder optional direkt in *jMRUI* eingelesen werden können.

Die in (4) und (8) beschriebenen Korrekturen eliminieren zwar die entscheidendsten Phasenprobleme, es können jedoch immer noch Phasendifferenzen zwischen den beiden Datensätzen auftreten. Der Grund hierfür sind lokale Magnetfeldgradienten und Inhomogenitäten infolge Suszeptibilitäten in der Probe, sowie nicht kompensierte Wirbelströme beim schnellen Schalten und Invertieren des Auslesegradienten [56; 64]. Dies führt zu einem ungleichmäßigen Abtasten des k -Raumes und damit zu einer Phasenverschiebung, welche ermittelt und danach durch eine Phasenkorrektur für alle k -Raumpunkte eines Datensatzes behoben werden muss [56], bevor die Spektren zu geraden und ungeraden Echos addiert werden können.

In den meisten ^1H -EPSI-Implementationen wird dieses Problem durch eine Referenzmessung des nicht unterdrückten Wassersignals bei gleichen Messparametern behoben (z.B. [49; 50; 51; 58; 65; 66]). Die Phase des starken Wassersignals wird für jedes einzelne Voxel automatisch bestimmt und als Korrekturfaktor für die eigentliche spektroskopische Messung genutzt. Dies ist bei ^{31}P -EPSI nicht möglich. Die Signale der ^{31}P -Metaboliten sind zu schwach, als dass eine automatische Phasenkorrektur zuverlässig funktionieren würde.

Im Falle von hochaufgelöstem ^1H -EPSI der Fett- und Wasserresonanz kann die Ermittlung der notwendigen konstanten Phasenkorrektur auch durch die iterative Minimierung

der *Nyquist-Geisterartefakte* erfolgen [56]. Diese Technik funktioniert aufgrund des geringeren SNR jedoch schon nicht mehr bei Metaboliten- ^1H -EPSI und schon gar nicht bei ^{31}P -EPSI.

Aus diesen Gründen können bei ^{31}P -EPSI die beiden Datensätze der geraden und ungeraden Echos abschließend *nicht automatisch* phasiert und addiert werden.

2.3.2 Nach- und Weiterverarbeitung der Daten

SiTools

Die getrennt rekonstruierten ^{31}P -EPSI-Datensätze für gerade und ungerade Echos können in *SiTools* wie Standard-CSI-Daten weiter bearbeitet und visualisiert werden [61; 62]. Die Prozedur beinhaltet Zerofilling von 256 auf 1024 spektrale Punkte und die Anwendung eines *Hanning*-Filters in der Zeitdomäne, um Abschneideartefakte [18] zu verhindern.

Beide Datensätze müssen anschließend individuell von Hand phasiert werden. Danach erst können die Spektren aus *SiTools* exportiert und mit einem speziellen Programm von *mu tools* summiert werden (*sum ascii*, Anhang B). Damit wird eine Verbesserung des SNR theoretisch um den Faktor $\sqrt{2}$ erreicht. Die summierten Spektren lassen sich als kompletter Datensatz erneut in *SiTools* einlesen (Anhang B).

jMRUI

SiTools ist zwar in der Lage, Protonen-MRSI-Datensätze zu quantifizieren, die Möglichkeiten Vorkenntnisse (sog. *prior knowledge*) über die Spektren einfließen zu lassen, sind jedoch stark limitiert. Zudem ist das Fit-Programm nicht für Phosphorspektren ausgelegt.

Daher wurden die exportierten ^{31}P -EPSI-Spektren mit *jMRUI* (Version 2.2) [63] und dem darin implementierten *AMARES* Algorithmus [67; 68] angepasst. Bei *AMARES* wird der spektrale Fit in der Zeit-Domäne durchgeführt, was bedeutet, dass auch Phasenverschiebungen zwischen den Magnetisierungsvektoren der Metaboliten berücksichtigt werden. Im Spezialfall von ^{31}P -EPSI ergibt sich jedoch eine besondere Schwierigkeit. Wie oben beschrieben, werden die Spektren für gerade und ungerade Echos separat phasiert und anschließend summiert. Die in *AMARES* importierten Summenspektren besitzen daher nicht mehr ihre ursprüngliche Phaseninformation: Der Fit-Algorithmus erhält bereits phasierte Spektren und geht daher davon aus, dass die Daten ohne Verzögerung, also ohne eine sogenannte „begin-time“ aufgenommen wurden. Beim Fit der Spektren kommt es dann zu Phasenproblemen, welche die Ergebnisse unbrauchbar machen. Aus diesem Grund muss den ^{31}P -EPSI-Spektren zuvor ihre ursprüngliche

Resonanz	Startwerte			Fitparameter			
	ν [Hz]	Breite [Hz]	ν -Bereich [Hz]	Amplitude	Linienbreite	Kurvenform	Phase [°]
PCr	0	6	-13 / 13	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
PME	158	12	155 / 190	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
Pi	125	12	114 / 140	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
PDE	55	12	50 / 95	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
γ -ATP1	-56	12	beliebig	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
γ -ATP2	-74	12	beliebig	1.11* γ -ATP1	1* γ -ATP1	Gauss	1* γ -ATP1
α -ATP1	-187	12	beliebig	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
α -ATP2	-203	12	beliebig	1.16* α -ATP1	1* α -ATP1	Gauss	1* α -ATP1
β -ATP1	-400	12	beliebig	0.56* β -ATP2	beliebig	Gauss	-5 / 5
β -ATP2	-417	12	beliebig	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5
β -ATP3	-430	12	beliebig	0.44* β -ATP2	1* β -ATP1	Gauss	1* β -ATP1
PL	60	120	50 / 200	beliebig	beliebig	Gauss	-5 / 5

Tab. 2.2: In *jMRUI* benutzte *prior-knowledge*-Information zum Fitten von *In-vivo*- ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren mit *AMARES*.

Phaseninformation zurück gegeben werden (eine „begin time“ führt laut Kap. 2.3.1 Punkt 4 zu einer linearen Phase). Die ^{31}P -EPSI-Spektren wurden alle mit einer Verzögerung $\geq 1,1$ ms aufgenommen (Abb. 2.10). Eine Dauer von 1,1 ms kann daher als gute Näherung benutzt werden, um den Summenspektren in *jMRUI* eine lineare Phase aufzuprägen. Besitzen die ^{31}P -EPSI-Summenspektren wieder ihre ursprüngliche Phaseninformation, lassen sie sich problemlos mit *AMARES* quantifizieren.

Um die Ergebnisse des Algorithmus zu verbessern, kann a-priori-Information über die Spektren benutzt werden. Diese sogenannten *prior-knowledge*-Daten verbessern die Zuverlässigkeit der Fit-Ergebnisse. Dabei können nicht nur die Frequenzpositionen der Resonanzen, sondern auch ihre Intensitäts- und Linienbreitenverhältnisse vorgegeben werden. Auf der Grundlage veröffentlichter ^{31}P -Daten (z.B. [69]) wurde die in Tab. 2.2 zusammengefasste *prior-knowledge*-Datei entwickelt. Dabei wurde die Multiplettstruktur der ATP-Resonanzen berücksichtigt, während alle weiteren ^{31}P -Signale als Singulets aufgefasst wurden. Die PME und PDE Resonanzen sind genau genommen eine Superposition verbreiteter Multipletts. Sie werden hier jedoch durch jeweils eine verbreiterte Linie erfasst.

AMARES liefert nicht nur die „Amplitude“ A der gefitteten Resonanzen (entspricht der Signalintensität = Integral der Linie in der Frequenzdomäne), sondern auch die Standardabweichung SD des Wertes als ein Maß für die Unsicherheit des Fits. Dieser Wert kann ähnlich der *Cramer-Rao-Lower-Bounds* [70] als minimale Unsicherheit des Ergebnisses betrachtet werden. Der Quotient aus Standardabweichung und Amplitude (*coefficient of variance*, CV) kann damit als unterer Schwellwert für die Qualität des Fits benutzt werden:

$$CV = \frac{SD}{A} * 100\%. \quad (2.21)$$

2.3.3 Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR)

Beim Vergleich des SNR der ^{31}P -EPSI-Spektren muss beachtet werden, dass sich die spektrale Auflösung der einzelnen Sequenztypen unterscheidet (siehe Tab. 2.1). Damit ist ein einfacher Vergleich der Resonanz-Maxima nicht möglich.

Das SNR der Spektren wurde mit Hilfe des Programmes *ORIGIN* (Version 6.1, Origin Lab; Northampton, MA, USA) bestimmt. Dabei wird in der Frequenzdomäne zunächst die Grundlinie des Spektrums (phasierter Realteil) mit einem Polynom 7. Grades korrigiert und anschließend das Integral I unter der entsprechenden Resonanz gebildet. Das SNR ist dann definiert durch:

$$SNR = \frac{I}{\sigma}, \quad (2.22)$$

dabei ist σ die mittlere Standardabweichung des Rauschens außerhalb des Frequenzintervalls, in dem die Resonanzen auftreten.

Kapitel 3

Ergebnisse

Überblick

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse von Phantom- und *In-vivo*-Experimenten mit den verschiedenen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenztypen vorgestellt. Zunächst werden in Kap. 3.1 einige Verbesserungen der Sequenzen bezüglich früheren ^{31}P -EPSI-Studien sowie wichtige prinzipielle Experimente zusammengefasst. In Kap. 3.2 und 3.3 werden Ergebnisse der Phantom-Tests und die Untersuchung der ^{31}P -EPSI-Sensitivitätscharakteristik präsentiert und diskutiert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen dann erstmalig den Einsatz von ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI am menschlichen Gehirn *in vivo* (Kap. 3.4). Die im Vergleich zu anderen ^{31}P -MRS-Techniken sehr hohe zeitliche Auflösung wurde abschließend zur Durchführung einer funktionellen Spektroskopiestudie genutzt, bei der orts aufgelöst im visuellen Zentrum die metabolische Antwort des menschlichen Gehirns auf visuelle Reize untersucht wurde (Kap. 3.5).

3.1 Sequenzverbesserung und Grundlagenexperimente

Die in dieser Arbeit implementierten Sequenzen (Tab. 2.1) basieren auf den ersten ^{31}P -EPSI-Entwicklungen von T. Wilhelm [12; 13] und M. Lang [14] für die Anwendung an der Wade mit einer Oberflächenspule. Sie wurden für die Implementierung an der Volumen-Kopfspule komplett überarbeitet, ergänzt und auch korrigiert. Im Folgenden werden die wichtigsten Optimierungsmaßnahmen vorgestellt.

3.1.1 Spike-Artefakte

Im Gegensatz zu allen anderen Spektroskopiemethoden arbeitet EPSI mit sehr großen Filterbandbreiten, wie sie sonst nur in der MR-Bildgebung notwendig sind (Tab. 2.1).

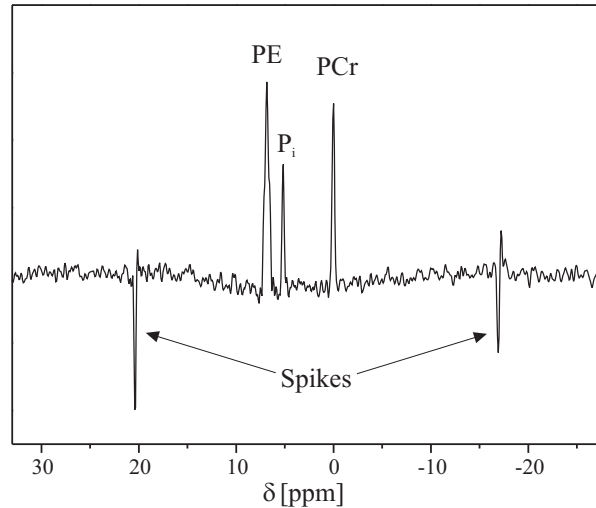


Abb. 3.1: Lokalisiertes ^{31}P -EPSI-Spektrum von Phantom Nr. 1 mit zwei Spikes bei 20,3 ppm und -17,1 ppm. Während die absolute Frequenzposition der Spikes in Abhängigkeit des individuellen Shims von Messung zu Messung variierte, blieb der Abstand zwischen den Störsignalen mit etwa 930 Hz konstant.

Der Grund hierfür ist der während der Datenaufnahme geschaltete sinusförmige Auslesegradient (Kap. 2.2.1). Die Filterbandbreite ist dabei nach Glg. 2.11 direkt mit der Gradientenanstiegszeit verknüpft: Bei einer spektralen Breite von $\Delta\nu > 1\text{ kHz}$ gilt für die notwendige Filterbandbreite $\delta\nu > 30\text{ kHz}$. Damit werden jedoch auch viele Störsignale empfangen, welche bei gewöhnlichen Spektroskopiemessungen mit Filterbandbreiten von $\delta\nu < 4\text{ kHz}$ heraus gefiltert werden oder welche bei der MR-Bildgebung zu klein sind, als dass sie zu Bildartefakten führen.

Zu Beginn der Test-Messungen am MR-Tomographen (Siemens Vision plus[©]) am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim zeigten sich starke Spike-Artefakte in allen ^{31}P -EPSI-Spektren. Abbildung 3.1 zeigt exemplarisch ein lokalisiertes ^{31}P -Spektrum von Phantom Nr. 1 (nur Daten zu geraden Echos) mit zwei Spike-Signalen bei 20,3 ppm und -17,1 ppm. Diese Artefakte konnten auch mit anderen Standard- ^{31}P -Spektroskopiesequenzen mit ähnlich großer Filterbandbreite beobachtet werden. Vergleichsmessungen an einem MR-Tomographen des gleichen Typs am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg ergaben hingegen störungsfreie ^{31}P -Spektren.

Die Amplitude und Phase der Störsignale variierte zwischen den Messungen (die Amplitude überragte zeitweise sogar die echten ^{31}P -Resonanzen). Während der Frequenzabstand der Spikes mit etwa 930 Hz konstant blieb, war ihre Frequenzposition bezüglich der Resonanzen vom individuellen Shim der jeweiligen Messung abhängig, was auf eine äußere Störquelle schließen ließ. Bereits im Frequenz-Abstimm-Modus des Tomographen konnte bei genügend großer Filterbandbreite ein Frequenzkamm von Störsigna-

len beobachtet werden. Mit tatkräftiger Unterstützung durch Service-Ingenieure (Siemens) und der Hilfe von R. Umathum (DKFZ) wurde mit einem Frequenzanalysator die Störquelle im Elektronik-Schrank der Shim-Einheit des Tomographen lokalisiert. Durch einen kompletten Tausch der Bandpassfilter für die Shimleitungen in der Durchführung zum MR-Tomographen konnte dieses Problem behoben werden.

3.1.2 Einstellung der Filterbandbreite

Die richtige Wahl der Filterbandbreite ist bei ^{31}P -EPSI von zentraler Bedeutung (Kap. 2.2.1). Die Einstellung des Filters auf sonst in der MRS übliche Werte von nur einigen kHz führt zu großen Fehlern bei der Lokalisierung der MRSI-Signale. Wird die Filterbandbreite zu klein gewählt, so werden die Frequenzanteile in den Randbereichen des FOV in Ausleserichtung nicht mehr erfasst. Bei einem Messobjekt, welches das gesamte FOV ausfüllt, werden dann nur die Informationen aus der Mitte des Bildes (bezüglich der Ausleserichtung) gewonnen. Folglich können nur Spektren im Zentrum der Probe rekonstruiert werden. Metabolische Bilder erscheinen dann in Ausleserichtung stark eingeschnürt und abgeschnitten. Somit stellt die Filterbandbreite eine Art *räumlicher* Bildfilter dar. Bei Phantommessungen, bei denen sich die oft nur sehr kleine Probe der Testflüssigkeit in der Mitte des FOV befindet, kann eine zu klein gewählte Filterbandbreite oft unbemerkt bleiben.

3.1.3 Einstellung des Messzeitrasters

Bei der Verwendung von sinusförmigen Auslesegradienten müssen die Datenpunkte mit einem nicht äquidistanten Messzeitraster (Glg. 2.4) aufgenommen werden. Nur dann liegen die Datenpunkte gleichmäßig verteilt im k -Raum vor. Bei einem äquidistantem Messzeitraster hingegen wird der k -Raum ungleichmäßig abgetastet (Kap. 2.2.1, Abb. 2.5). Wird es versäumt, ein entsprechendes nicht lineares Messzeitraster anzugeben, so werden äußere k -Raum-Bereiche dichter abgelaufen als das k -Raum-Zentrum. Bei der späteren Rekonstruktion mit dem digitalen FFT-Algorithmus entspricht dies einer Verschiebung der k -Raum-Daten entlang der Ausleserichtung zum Mittelpunkt hin. Dies führt wiederum zu Phasenartefakten und erzeugt Lokalisierungsfehler in Ausleserichtung.

Abbildung 3.2 illustriert diese Problematik anhand eines Phantomexperimentes mit einer 2 L Wasserflasche und dem 50 ml *TDP*-Referenz-Phantom. In Abb. 3.2 a) ist ein MR-Bild mit koronarer Schichtführung durch die Phantomanordnung zu sehen. Die anschließend gemessene 2D- ^{31}P -EPSI-Schicht ist weiß eingezeichnet ($\text{FOV} = (300\text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40\text{ mm}$, $t_{\text{ramp}} = 150\text{ }\mu\text{s}$, $T_{\text{tot}} = 5\text{ min}$, $T_R = 160\text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$). Abbildung 3.2 b) zeigt ein metabolisches Bild der Tris(dimethylamino)phosphin-Resonanz (Integration über $\pm 5\text{ ppm}$), aufgenommen mit einem zeitlich äquidistanten Messzeitraster (Kon-turen der beiden Phantome sind rot eingezeichnet). Das Signal ist räumlich stark in

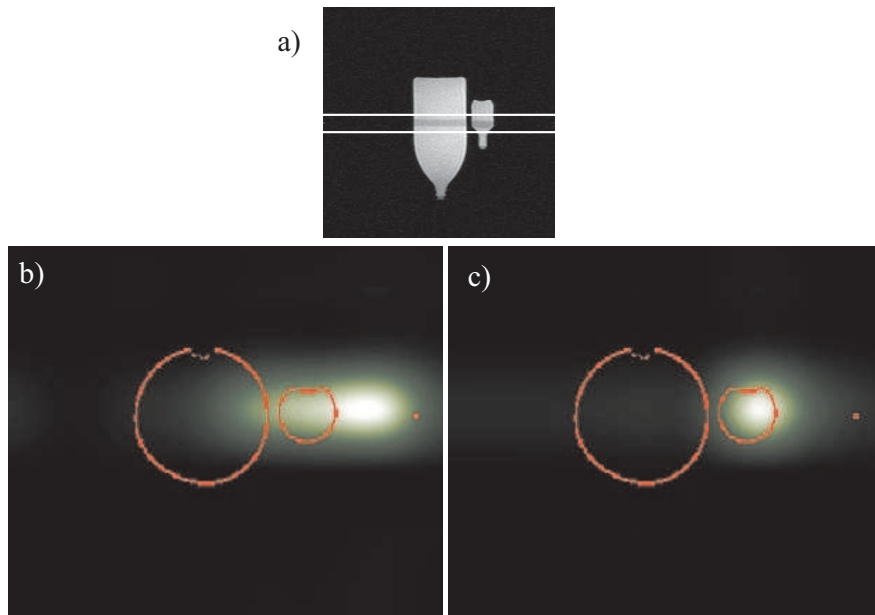


Abb. 3.2: a) MR-Bild mit koronarer Schichtführung durch die Phantomanordnung (2 L Wasserflasche und 50 ml *TDP*-Referenz-Phantom). Die anschließend gemessene 2D- ^{31}P -EPSI-Schicht ist weiß eingezeichnet. b) Metabolisches Bild der Tris(dimethylamino)phosphin-Resonanz, aufgenommen mit einem äquidistanten Messzeitraster. c) Metabolisches Bild gemessen mit einem nicht äquidistanten Messzeitraster.

Ausleserichtung verschmiert und verschoben. Im Vergleich dazu wurde die ^{31}P -EPSI-Messung in Abb. 3.2 c) mit einem geeignet angepassten, nicht linearen Messzeitraster durchgeführt (sonst gleiche Parameter): Das Signal ist deutlich besser auf das *TDP*-Phantom lokalisiert. Das leichte „Ausbluten“ des Signals und die geringe Verschiebung des Maximums ist durch das in der spektroskopischen Bildgebung bekannte *Voxelbleeding* zu erklären: Das endliche Abtasten des \vec{k} -Raumes bewirkt eine Faltung des Signals mit einer Sinc-Funktion, wodurch Information aus einem Voxel in die benachbarten Voxel verschmiert wird [71]. Aufgrund der *diskreten* Abtastung ist *Voxelbleeding* nicht zu verhindern. Der Effekt ist umso geringer, je kleiner die Voxel sind. Bei konventionellem MRT mit Voxeln $< 1\text{ mm}^3$ ist das *Voxelbleeding* daher unerheblich.

3.1.4 Phasecycling

Entsprechend dem Standard in NMR-Spektrometern kann auch bei MR-Tomographen durch Verschieben der Phase des HF-Anregungspulses die Richtung, um die das Spinsystem „geflippt“ wird, beliebig gewählt werden (Glg. 1.23). Durch die zyklische Veränderung der Fliprichtung mit synchronisierter Änderung der Detektionsphase des phasenempfindlichen Detektors (*Phasecycling*) können die Baseline-Intensität durch Assy-

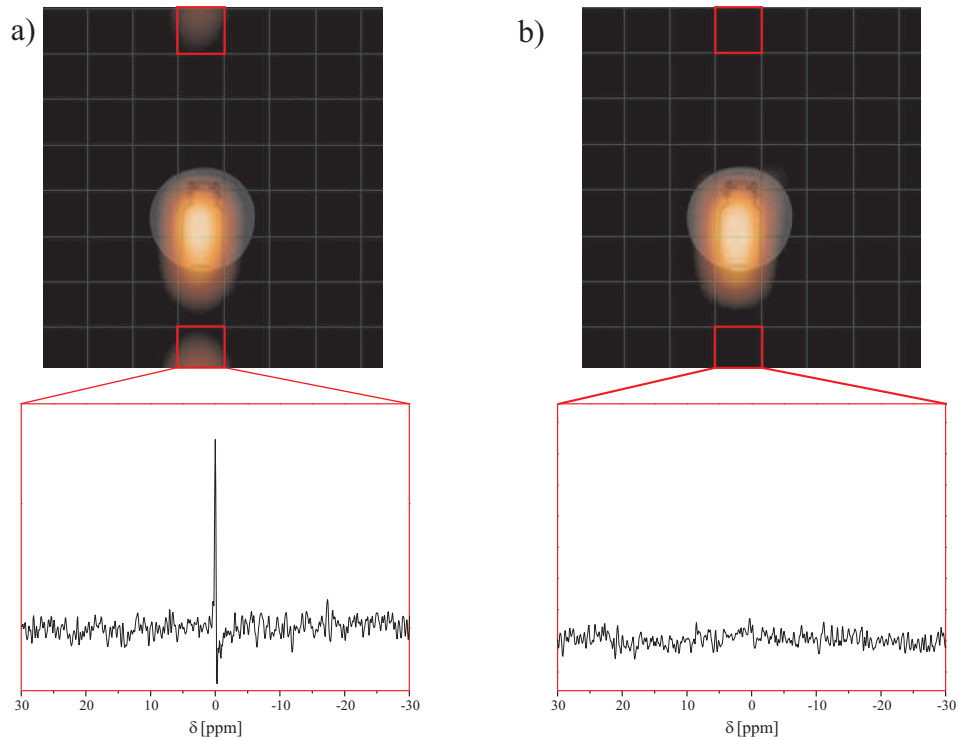


Abb. 3.3: a) ^{31}P -EPsi-Messung mit Phantom Nr. 4 (Parameter: $\text{FOV} = (400\text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40\text{ mm}$, $T_{\text{tot}} = 3,2\text{ min}$, $T_R = 400\text{ ms}$, $\alpha = 23^\circ$). Die PE-Resonanz liegt bei 0 ppm. Am oberen und unteren Bildrand zeigen sich Artefakte ebenfalls bei 0 ppm. Das metabolische Bild zeigt die Verteilung dieser Signale (Integration 0 ± 2 ppm). b) Ein verbessertes *Phasecycling* der ^{31}P -EPsi-Sequenz behebt dieses Problem: Die Artefaktsignale sind verschwunden.

metrien in der Puls-Receiver-Phaseneinstellung stark reduziert werden. Der verwendete MR-Tomograph (Siemens Vision plus[®]) erlaubt das *Phasecycling* in zwei Richtungen.

Die ursprünglichen ^{31}P -EPsi-Sequenzen aus [12; 14] zeigten bei allen Messungen starke spektrale Artefakte bei 0 ppm, die im oberen und unteren Bildbereich der Phasenkodierrichtung und in der Mitte der Ausleserichtung auftraten (Abb. 3.3 a). Deren Ursprung blieb bei [12; 14] ungeklärt. Durch das Problem des *Voxelbleedings* konnte nicht ausgeschlossen werden, dass bei *In-vivo*-Messungen die Resonanzen bei 0 ppm und Umgebung (in der Regel PCr) mit Artefaktsignalen überlagert sind.

Zur Lösung dieses Problems wurden mit IDL (Version 6.0, Research Systems, Boulder, CO, USA) die auftretenden Signale simuliert: Eine Fouriertransformation von starken Signalen am Rande des FOV im Ortsraum führte zu einem streifenförmigen Muster im reziproken Raum. Die gemessenen ^{31}P -EPsi-Rohdaten (k -Raum-Daten) wurden daraufhin in einem Bildbetrachtungsprogramm analysiert. Sie zeigten in der Tat deutliche Streifenmuster mit von k -Raum-Zeile zu k -Raum-Zeile alternierend wechselnder Intensität, was auf eine Fehlfunktion des *Phasecycling* hindeutete. Tatsächlich waren die

ursprünglichen ^{31}P -EPSI-Sequenzen so programmiert, dass nach jeder HF-Anregung (nach jeder k -Raum-Zeile) die Spin-Fliprichtung und die Phase des Receivers gedreht wurden. Da jedoch eine gerade Anzahl von Phasenkodierschritten ($N_y = 8$) verwendet wurde, bedeutete dies, dass bei wiederholten Akquisitionen einer k -Raum-Zeile effektiv kein *Phasecycling* durchgeführt wurde. Durch ein zusätzliches Drehen der Richtung des Spinflips und der Phase des Receivers nach jeder Wiederholung konnte dieses Problem behoben werden. Pro Messung wird nun 9-mal ein *Phasecycling* durchgeführt, so dass bei mehreren Wiederholungen die Daten für jede k -Raum-Zeile mit alternierender Phase aufsummiert werden. Dadurch wurden die Assymetrien der Signal-Baseline im k -Raum behoben.

Abbildung 3.3 b) zeigt das Ergebnis einer ^{31}P -EPSI-Messung mit dem verbesserten *Phasecycling* (gleiche Messparameter wie in Abb. 3.3 a). Die störenden Artefakte in der Mitte des oberen und unteren Bildrandes sind verschwunden.

3.1.5 Frequenzdrift bei ^{31}P -EPSI

Bei Implementierungen von ^1H -EPSI an Hochfeld-MR-Tomographen ($\geq 3\text{ T}$) mit schnellen Gradientensystemen wurden Drifts des Grundmagnetfeldes aufgrund von Erwärmung der Shim-Einheit im Tomographen beobachtet [51]. Die damit verbundenen Frequenz-Instabilitäten [72] führen zu einer Verbreiterung der Resonanzlinien. Die gemessene Frequenzdrift an einem 3-T-Tomographen betrug z.B. 19 Hz über eine Gesamt-messzeit von 26 min (^1H -EPSI-Sequenz mit $\text{FOV} = (280\text{ mm})^2$, $\text{Matrix} = 50 \times 50$, $\Delta\tau = 800\text{ }\mu\text{s}$) [51].

Prinzipiell ist die Gefahr einer starken Erwärmung der Gradientenspulen bei ^{31}P -EPSI nicht zu erwarten: Die maximale Gradientenamplitude ist bei der zu ^1H -EPSI vergleichsweise groben Auflösung deutlich geringer. Dennoch wurde die B_0 -Drift in einem ^{31}P -EPSI-Experiment mit ähnlicher Phantomanordnung wie in Kap. 3.1.3 untersucht. Über eine Messzeit von 56 min wurden Serien von ^{31}P -EPSI-Experimenten mit 3,1 min Dauer durchgeführt (Parameter: $\text{FOV} = (300\text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40\text{ mm}$, $t_{\text{ramp}} = 130\text{ }\mu\text{s}$, $T_R = 400\text{ ms}$, $\alpha = 25^\circ$). Anschließend wurde mit *jMRUI* und *AMARES* die Tris(dimethylamino)phosphin-Resonanz gefittet. Abbildung 3.4 zeigt die zeitliche Veränderung der Frequenzposition der Resonanz. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des *AMARES*-Fits wieder.

Im Vergleich zu [51] zeigt sich bei ^{31}P -EPSI keine klare Drift des B_0 -Feldes. Die Veränderung der Resonanzfrequenz liegt im Bereich $\pm 2\text{ Hz}$ und ist damit unerheblich.

3.1.6 Vergleich der ^{31}P -Kopfspulen

Zu Beginn der Arbeit verfügte das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim über eine ^1H -/ ^{31}P -doppelresonante Kopfspule, welche am VA Medical Center (San

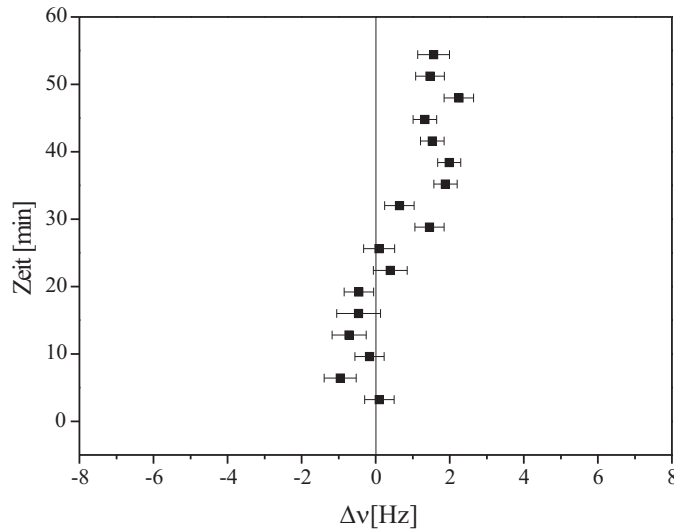


Abb. 3.4: Position der Resonanzfrequenz von Tris(dimethylamino)phosphin ermittelt aus Fits mit *AMARES (jMRUI)* über eine Gesamtmesszeit von 56 min (Dauer der einzelnen ^{31}P -EPSI-Messungen = 3,1 min). Die Veränderung der Linienposition beträgt lediglich ± 2 Hz und ist damit unerheblich.

Francisco, USA) von G. Matson entwickelt und gebaut wurde [73]. Diese zirkular polarisierte Birdcage-Spule konnte manuell abgestimmt werden und verfügte über eine hervorragende Signal-Rausch-Charakteristik auf dem ^{31}P -Kanal. Da die Spule offensichtlich kompromisslos auf die ^{31}P -Frequenz optimiert war, lieferte sie ausgezeichnete Phosphor-Spektren. Dagegen war die ^1H -MR-Bildqualität mangelhaft. Aufgrund der fehlenden *CE*-Zertifizierung konnten damit keine Patientenuntersuchungen durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurde die bereits in Kap. 2.1.1 beschriebene $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Kopfspule der Firma RAPID gekauft. Ein Vergleich der beiden Spulen mit Phantom Nr. 1 und 4 ergab jedoch bei dieser neuen Spule ein im Mittel um etwa 20 % niedrigeres SNR der ^{31}P -Spektren als bei der Spule von G. Matson.

Da es ein wichtiges Ziel der Arbeit war, ^{31}P -EPSI an Probanden *in vivo* zu demonstrieren, wurden alle in dieser Arbeit beschriebenen Experimente mit der RAPID-Spule durchgeführt.

3.2 ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen an Phantomen

3.2.1 Bestimmung von T_1 -Zeiten

Die T_1 -Relaxationszeiten der endogenen Phosphor-Metaboliten unterscheiden sich stark voneinander [74; 75]. Während die T_1 -Zeit von PCr sehr lang ist ($T_1 \approx 3 - 5$ s), weist ATP eine ca. drei mal kürzere Relaxationszeit auf [42]. Um keine T_1 -Gewichtung der ^{31}P - Spektren zu erhalten, sind enorm lange Repetitionszeiten notwendig ($5 \times T_1$), was jedoch für *In-vivo*-Messungen nicht praktikabel ist. Daher sind nahezu alle in der Literatur gezeigten ^{31}P -Spektren T_1 -gewichtet (Ausnahme z.B. [24]: $T_R = 40$ s).

Die in dieser Arbeit verwendeten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen wurden auf größt mögliches PCr-Signal optimiert. Maximales SNR bei gegebener Messzeit erzielt man mit sehr kurzen Repetitionszeiten und möglichst hoher Anzahl von Wiederholungen [76] (Kap. 3.3). Daher wurde bei den ^{31}P -EPSI-Sequenzen stets das minimale T_R verwendet. Um das ideale Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, muss daher die T_1 -Zeit der PCr Resonanz bekannt sein, um das Spinsystem nach Glg. 1.48 mit dem Ernst-Winkel (α_E) anzuregen.

T_1 von PCr wurde an Phantomen mit zwei Methoden ermittelt: Zum einen wurde in ^{31}P -EPSI-Experimenten bei verschiedenen Repetitionszeiten der Anregungswinkel sukzessive variiert und damit der Winkel bestimmt, der das maximale PCr-Signal liefert (Ernst-Winkel). Die T_1 -Zeit kann dann über Glg. 1.48 bestimmt werden. Zum anderen wurden Messungen mit der Inversion-Recovery-Sequenz (Kap. 2.2.2, Glg. 2.15) durchgeführt.

T_1 -Zeit durch experimentelle Bestimmung des Ernst-Winkels

In ^{31}P -EPSI-Experimenten an Phantom Nr. 1 (PCr/PE-Modell-Lösung) wurde für fünf verschiedene Repetitionszeiten ($T_R = 160, 300, 400, 600, 900$ ms) der Ernst-Winkel bestimmt (^{31}P -EPSI-Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$). Dazu wurde in Messreihen der Anregungswinkel über einen Bereich von $2^\circ - 60^\circ$ in Schritten von etwa 3° variiert und der Winkel, welcher die größte Signalstärke liefert (*AMARES*-Fit mit *jMRUI*), ermittelt. Abbildung 3.5 a) zeigt die dadurch bestimmten Ernst-Winkel als Funktion von T_R . Durch Fit von Glg. 1.48 mit *ORIGIN* (Version 6.1, Origin Lab, Northampton, MA) konnte dann die T_1 -Zeit von PCr in dieser Lösung zu $(5,32 \pm 0,39)$ s bestimmt werden.

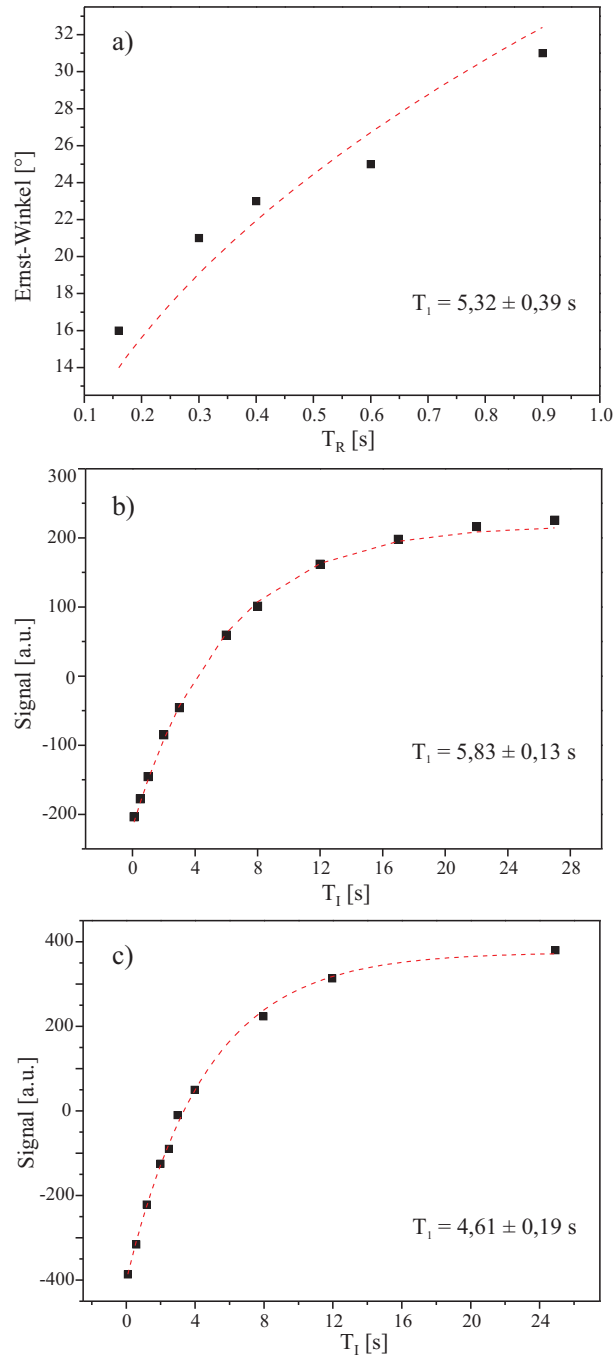


Abb. 3.5: a) Ernst-Winkel als Funktion der Repetitionszeit für eine PCr-Lösung (Phantom Nr. 1) im ^{31}P -EPSI-Experiment. Der Fit mit Glg. 1.48 ergibt $T_1 = (5,32 \pm 0,39)$ s. b), c) Bestimmung der T_1 -Zeit von PCr mittels Inversion-Recovery. b) Messung an Phantom Nr. 1 ($T_I = 100$ ms bis 27 s in 11 Schritten) ergibt $T_1 = (5,83 \pm 0,13)$ s. c) Messung am Gehirn eines Probanden ($T_I = 100$ ms bis 25 s in 10 Schritten). Der Mittelwert aus sechs Probanden-Messungen ergab $T_1 = (4,60 \pm 0,27)$ s *in vivo*.

T_1 -Zeit durch Inversion-Recovery

Mit Hilfe der unlokalisierte Inversion-Recovery-Sequenz (IR-FID, Kap. 2.2.2) kann der Signalverlauf während der longitudinalen Relaxation untersucht werden. Durch Fit von Glg. 2.15 lässt sich daraus T_1 bestimmen.

Die IR-FID-Sequenz wurde zur Ermittlung der T_1 -Zeit von PCr in den Phantomen und auch *in vivo* verwendet. Abbildung 3.5 b) zeigt den Signalverlauf der PCr-Resonanz von Phantom Nr. 1 (IR-FID-Messparameter: $T_R = 30$ s, $n_{av} = 5$, $T_I = 100$ ms bis 27 s in 11 Schritten). Der Fit von Glg. 2.15 ergibt $T_1 = (5,83 \pm 0,13)$ s. Dieser Wert ist etwas größer als T_1 aus dem Ernst-Winkel-Experiment. Im Folgenden wurde der Mittelwert aus beiden Experimenten benutzt, um für Phantom den Ernst-Winkel in Abhängigkeit der verwendeten Repetitionszeit der jeweiligen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz festzulegen. Die Messung an Phantom Nr. 1 ergab zusätzlich eine T_1 -Zeit von PE von 9,8 s.

Mit der IR-FID-Sequenz wurde auch T_1 von PCr im Gehirn bei insgesamt sechs gesunden Probanden bestimmt (je 3 männlich/weiblich). Abbildung 3.5 c) zeigt exemplarisch die Auswertung einer solchen Messung (IR-FID, Messparameter: $T_R = 30$ s, $n_{av} = 10$, $T_I = 100$ ms bis 25 s in 10 Schritten). Der Fit mit *ORIGIN* ergibt ein T_1 von $(4,61 \pm 0,19)$ s. Die mittlere T_1 -Zeit für PCr aus den sechs *In-vivo*-Messungen betrug $(4,60 \pm 0,27)$ s. Für Repetitionszeiten zwischen 160 ms und 240 ms, wie sie bei *In-vivo*- ^{31}P -EPSI-Messungen verwendet wurden, liegt damit der Anregungswinkel im Bereich von $\alpha_E = 16^\circ - 20^\circ$.

3.2.2 Signalverstärkung durch NOE

Die Signalverstärkung bei ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI aufgrund des Kern-Overhauser-Effekts wurde erstmals von M. Lang in Messungen mit einer ^{31}P -Oberflächenspule an Phantome und auch *in vivo* untersucht [14]. Der Signalgewinn lag in Phantommessungen dabei bei 60 % für PCr und 5 % für ATP (bei einer Gesamtmesszeit von 1,2 min).

Eigene Messungen mit Phantom Nr. 2 bestätigten die Größenordnung dieser Werte auch für ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI mit der RAPID-Kopfspule. Die dabei erzielten Signalverstärkungen finden sich in Tab. 3.1.

Verstärkung mit NOE [%]	PE	P_i	PCr	ATP
diese Arbeit	58	56	73	2
Ref. [14]	-	40	60	5

Tab. 3.1: NOE-Signalverstärkung in ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI gemessen an Phantom Nr. 2 sowie die erzielten Verstärkungen mit einer Oberflächenspule in Ref. [14].

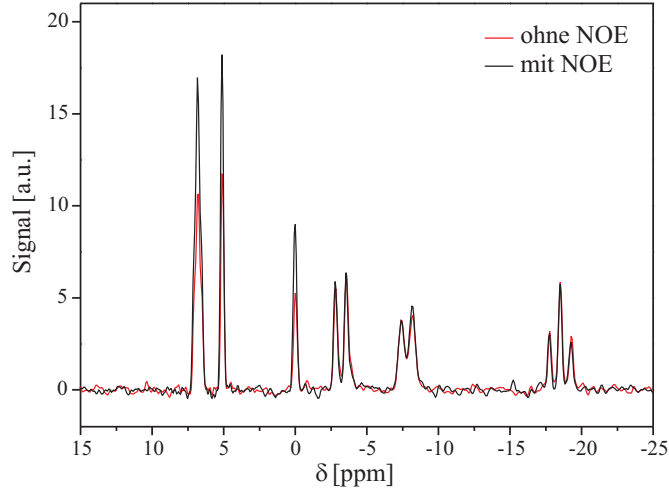


Abb. 3.6: ^{31}P -EPSI- Spektren von Phantom N. 2 mit (schwarz) und ohne (rot) *NOE*-Signalverstärkung. Messparameter: $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_{\text{tot}} = 4,3 \text{ min}$, $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 18^\circ$.

Abbildung 3.6 zeigt ^{31}P -EPSI-Spektren von Phantom Nr. 2 mit und ohne *NOE*-Verstärkung (Messparameter: $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_{\text{tot}} = 4,3 \text{ min}$, $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 18^\circ$). Die Signalverstärkung mit heteronuklearer Doppelresonanz ist klar erkennbar.

3.2.3 Phantommessungen mit verschiedenen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzvarianten mit unterschiedlicher Gradientenanstiegszeit $t_{\text{ramp}} = 110 - 800 \mu\text{s}$ implementiert (Kap. 2.2.1) und auf die Anwendung mit einer ^{31}P -Kopfspule optimiert. Alle Sequenzen wurden dabei mit einer konstanten Anzahl von Gradientenechopaaren ($N_\delta = 256$) generiert. Dies führt in Abhängigkeit von t_{ramp} zu unterschiedlichen spektralen Breiten (Tab. 2.1).

Sequenzen mit $t_{\text{ramp}} \leq 250 \mu\text{s}$ liefern eine spektrale Breite von $\Delta\nu \geq 1 \text{ kHz}$, die ausreicht für Phantom- und *In-vivo*-Messungen. Dagegen liefern die beiden Sequenzen mit $t_{\text{ramp}} = 600 \mu\text{s}$ und $800 \mu\text{s}$ nur spektrale Breiten von 420 Hz bzw. 310 Hz. Sie dienen lediglich zur Demonstration der Machbarkeit und zur vollständigen Beschreibung der Sensitivitätscharakteristik (Kap. 3.3) und waren nur in Experimenten mit Phantom Nr. 1 und 4 anwendbar (diese beinhalten Metaboliten geringer chemischer Verschiebung).

Abbildung 3.7 zeigt ^{31}P -EPSI-Spektren von Phantom Nr. 1 mit $t_{\text{ramp}} = 110 \mu\text{s} - 600 \mu\text{s}$ und $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$ (Voxelgröße = $(43,75 \times 43,75 \times 40) \text{ mm}^3 \approx 76 \text{ ml}$). Die Frequenzabstimmung des Tomographen erfolgte mittels der intensiven PE-Resonanz. Die spektrale Breite der Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 800 \mu\text{s}$ reicht nicht aus, um das Spektrum ohne Einfaltungsartefakte darzustellen. Als Konsequenz der bei ^{31}P -EPSI typischen linearen

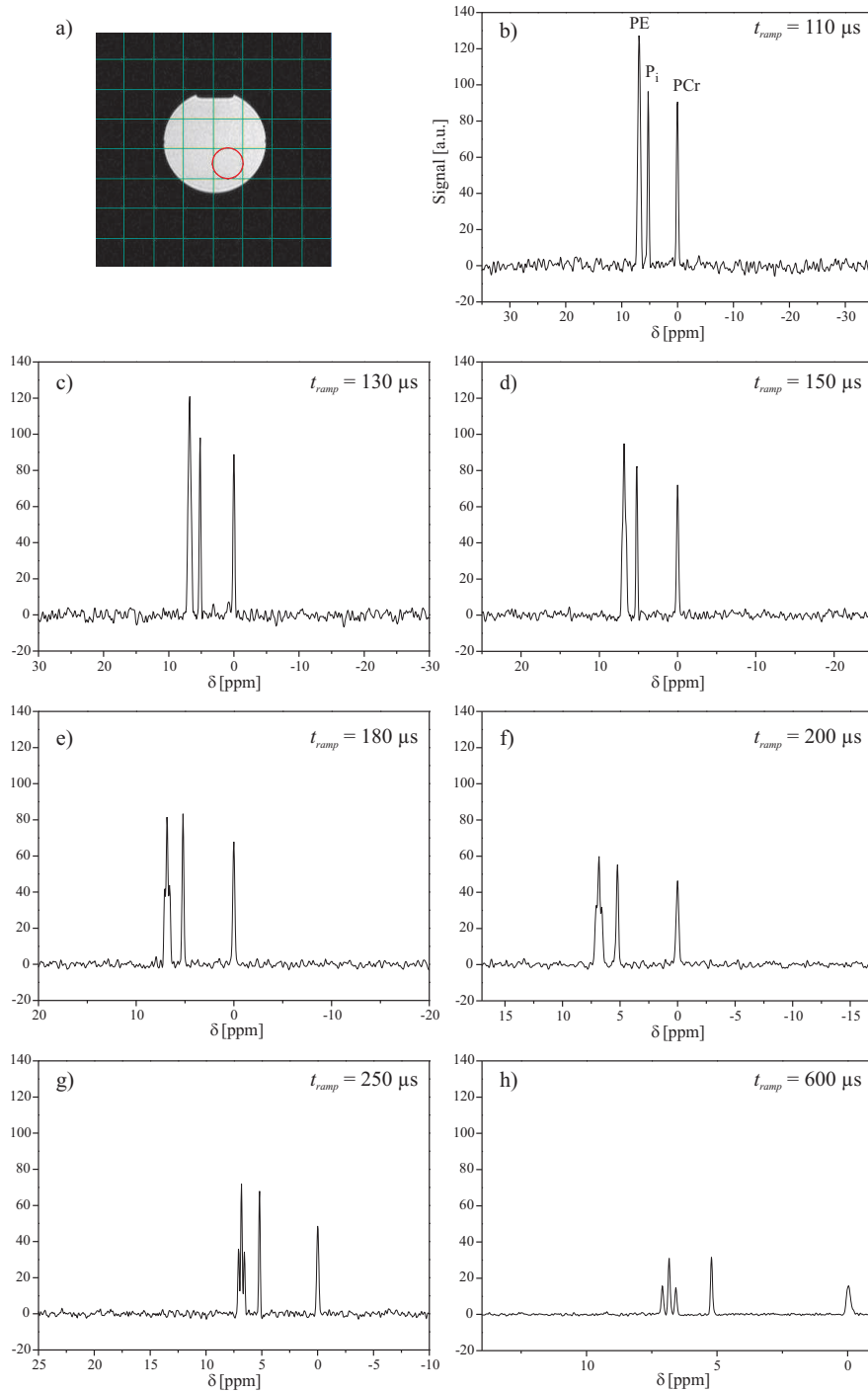


Abb. 3.7: Lokalisierte ^{31}P -Spektren von Phantom Nr. 1, gemessen mit verschiedenen ^{31}P -EPSI-Sequenztypen ($\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $T_{\text{tot}} = 6,4 \text{ min}$). Alle Spektren sind mit dem gleichen Maßstab in der Ordinate (Signalhöhe) aber variabler Frequenzachse aufgetragen. a) Transversales MR-Bild von Phantom Nr. 1 (Voxel rot markiert). Messparameter: b) $t_{\text{ramp}} = 110 \mu\text{s}$, $T_R = 140 \text{ ms}$, $\alpha = 14^\circ$, $\text{nav} = 343$; c) $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$, $\text{nav} = 300$; d) $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 17^\circ$, $\text{nav} = 267$; e) $t_{\text{ramp}} = 180 \mu\text{s}$, $T_R = 220 \text{ ms}$, $\alpha = 19^\circ$, $\text{nav} = 218$; f) $t_{\text{ramp}} = 200 \mu\text{s}$, $T_R = 240 \text{ ms}$, $\alpha = 20^\circ$, $\text{nav} = 200$; g) $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$, $T_R = 280 \text{ ms}$, $\alpha = 21^\circ$, $\text{nav} = 171$; h) $t_{\text{ramp}} = 600 \mu\text{s}$, $T_R = 650 \text{ ms}$, $\alpha = 25^\circ$, $\text{nav} = 74$.

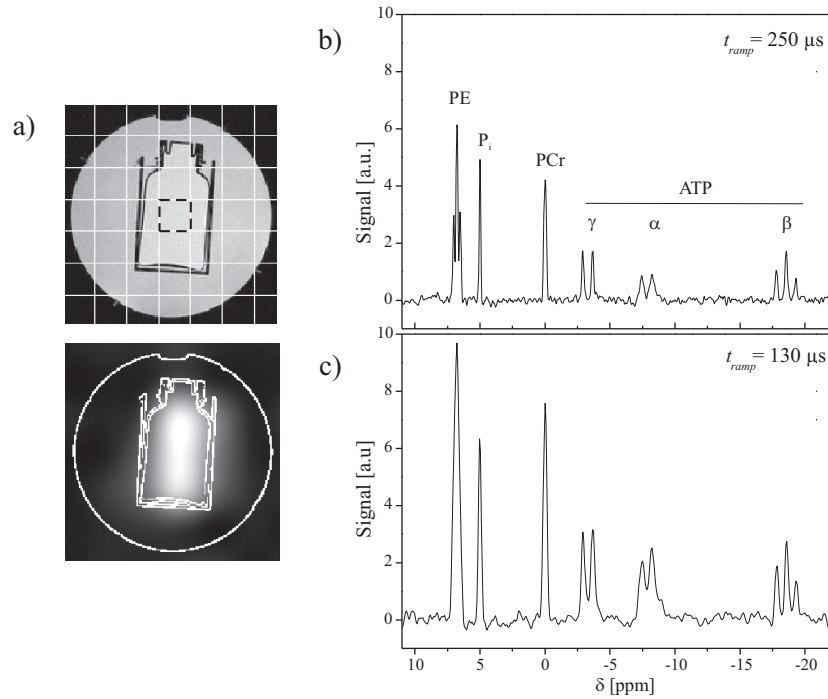


Abb. 3.8: Messung an Phantom Nr. 2 ($\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{Voxelvolumen} = 36 \text{ ml}$, $T_{\text{tot}} = 4,8 \text{ min}$). a) MR-Bild mit ^{31}P -EPSI-Gitter und Intensitätsverteilung der PCr-Resonanz. b) ^{31}P -Spektrum gemessen mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$, $n_{\text{av}} = 226$. c) Messung mit $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$, $T_R = 280 \text{ ms}$, $\alpha = 19^\circ$, $n_{\text{av}} = 451$. Die Triplettaufspaltung der PE-Resonanz ($J = 6,5 \text{ Hz}$) ist in b) deutlich aufgelöst.

Phasen lassen sich in diesem Fall die Einzelspektren für gerade und ungerade Echos nicht mehr richtig phasieren und daher auch nicht mehr summieren. Der unlokalisierte Shim lieferte 10 Hz Linienbreite der Wasser-Resonanz. Alle Messungen wurden ohne *NOE*-Verstärkung und mit der für jede Sequenz minimal möglichen Repetitionszeit durchgeführt (Ernst-Winkel-Anregung optimiert für die PCr-Resonanz). Die Anzahl der Wiederholungen wurde so variiert, dass die Gesamtmesszeit konstant blieb ($T_{\text{tot}} = 6,4 \text{ min}$). Die Baseline der Spektren wurde mit einem Polynom 7. Grades korrigiert.

Alle Spektren sind im gleichen Massstab an der Ordinate (Signalhöhe) aufgetragen. Die Frequenz-Achse ist an die jeweilige spektrale Breite angepasst. Es zeigt sich, dass ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit kurzem t_{ramp} ein deutlich höheres Signal liefern als Sequenzen mit langem t_{ramp} . Gleichzeitig steigt jedoch auch der Rauschpegel, wenn t_{ramp} kürzer wird, so dass zunächst keine sicheren Aussagen zum SNR möglich sind. Der genaue Sensitivitätsverlauf wird in Kap. 3.3 untersucht. Wie nach Tab. 2.1 zu erwarten liefern die ^{31}P -EPSI-Varianten mit langem t_{ramp} eine bessere spektrale Auflösung als schnelle Sequenzen: für $t_{\text{ramp}} \leq 180 \mu\text{s}$ lässt sich die Tripletstruktur der PE-Resonanz ($J = 6,5 \text{ Hz}$ [41]) auflösen.

Dieser Aspekt wird nochmals in Abb. 3.8 verdeutlicht, welche eine Messung mit Phantom Nr. 2 zeigt ($\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{Voxelgröße} = (30 \times 30 \times 40) \text{ mm}^3 = 36 \text{ ml}$, $T_{\text{tot}} = 4,8 \text{ min}$, keine *NOE*-Signalverstärkung). Abbildung 3.8 a) zeigt ein transversales MR-Bild mit dem ^{31}P -EPSI-Gitter sowie die Intensitätsverteilung der PCr-Resonanz (Integration $\pm 3 \text{ ppm}$, Konturen des Phantoms sind weiß eingezeichnet). Abbildung 3.8 b) und c) zeigen ^{31}P -Spektren aus dem zentralen Voxel (gestrichelte Box in a), gemessen mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$ (b) und $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$ (c). Auch hier ist die PE-Tripletttaufspaltung mit langem t_{ramp} deutlich aufgelöst. Das Verhältnis der integrierten Signalflächen von P_i und PCr ist in beiden Messungen etwa gleich: $I_{\text{PCr}}/I_{P_i} = 1,35$ (b); $I_{\text{PCr}}/I_{P_i} = 1,41$ (c).

Reproduzierbarkeit

Abbildung 3.7 und 3.8 zeigen, dass alle implementierten ^{31}P -EPSI-Sequenzen funktionieren und in unterschiedlichen Phantomen die Messung hochauflöster Phosphorspektren erlauben. Es wird die gute spektrale Qualität als auch die korrekte Lokalisierung bestätigt. Neben der Sensitivitätscharakteristik (Kap. 3.3) ist eine weitere wichtige Frage die Reproduzierbarkeit der Spektren. Wie bereits in Kap. 2.2.1 erläutert, ist EPSI generell sehr anfällig auf Gradienteninstabilitäten und Phasenschwankungen. Zudem müssen bei ^{31}P -EPSI die Datensätze von geraden und ungeraden Echos abschließend „manuell“ phasiert werden, was stets eine kleine individuelle Streuung der Ergebnisse mit sich bringt. Um überhaupt Aussagen über metabolische Veränderungen *in vivo* zu begründen, muss zunächst die mittlere Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen mit gleichen Parametern bestimmt werden.

Tests der Reproduzierbarkeit wurden mit den Sequenztypen $t_{\text{ramp}} = 130, 150, 180$ und $600 \mu\text{s}$ ohne *NOE*-Signalverstärkung durchgeführt. Dabei wurde die Standardabweichung des PCr-Signals bestimmt. Tabelle 3.2 fasst die experimentellen Ergebnisse zusammen.

Bei einer Messzeit im Bereich von 3,5 min erhält man in Phantommessungen eine mittlere Standardabweichung des PCr-Signals von etwa 6,3 %. Dies ist ein üblicher Wert auch für konventionelle ^{31}P -MR-Spektroskopie mit wesentlich einfacheren Pulssequenzen. ^{31}P -EPSI zeichnet sich somit (trotz der Anfälligkeit auf Phasenartefakte) in Phantommessungen durch eine gute Reproduzierbarkeit der Spektren aus. Erwartungsgemäß

t_{ramp}	Phantom Nr.	Anzahl der Messungen	Dauer pro Messung	Standardabw. PCr
130 μs	1	9	3,2 min	$\pm 7,5 \%$
150 μs	3	4	12 min	$\pm 3 \%$
180 μs	2	8	3,9 min	$\pm 5 \%$
600 μs	2	5	3,6 min	$\pm 6,3 \%$

Tab. 3.2: Standardabweichung des PCr-Signals aus wiederholten Messungen mit verschiedenen ^{31}P -EPSI-Sequenztypen an unterschiedlichen Phantomen.

wird die Standardabweichung kleiner, wenn länger akquiriert wird. Da das SNR mit der Quadratwurzel der Anzahl der Wiederholungen skaliert (Glg. 3.15), erwartet man bei einer 3 - 4 mal längeren Messzeit ungefähr ein doppelt so hohes SNR und damit auch eine geringere Schwankungsbreite bei Wiederholungsmessungen. Die Ergebnisse von Tab. 3.2 bestätigen dies: Der Reproduzierbarkeitstest mit Sequenz $t_{ramp} = 150 \mu\text{s}$ wurde mit einer Dauer von 12 min pro Einzelmessung durchgeführt. Die Schwankung des PCr-Signals betrug hierbei nur noch $\pm 3 \%$.

Minimale Voxelgröße

Ein weiterer wichtiger Parameter bei der spektroskopischen Bildgebung ist die minimale Voxelgröße, mit der sich in einer möglichst kurzen Messzeit noch eine akzeptable spektrale Qualität erzielen lässt. Dazu wurde eine Messreihe mit unterschiedlichen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenztypen an den verschiedenen Modellösungen durchgeführt. Abbildung 3.9 zeigt exemplarisch die Ergebnisse einer Testreihe an Phantom Nr. 2 mit der Sequenz mit $t_{ramp} = 130 \mu\text{s}$. Alle Messungen wurden bis auf die Voxelgröße mit sonst gleichen Parametern durchgeführt: $T_{tot} = 2,8 \text{ min}$, $nav = 134$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$, mit *NOE*-Verstärkung. Die Voxelgröße wurde auf 64 ml $((40 \times 40 \times 40) \text{ mm}^3$, $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$), 36 ml $((30 \times 30 \times 40) \text{ mm}^3$, $\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) und 27 ml $((30 \times 30 \times 30) \text{ mm}^3$, $\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 30 \text{ mm}$) eingestellt.

Abbildung 3.9 a) zeigt ein transversales MR-Bild von Phantom Nr. 2 zusammen mit dem EPSI-Gitter für ein FOV von $(320 \text{ mm})^2$ bzw. $(240 \text{ mm})^2$. In Abb. 3.9 b) - d) sind die lokalisierten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -Spektren, gemessen mit Voxelgrößen von 64 ml (b), 36 ml (c) und 27 ml (d) dargestellt. Die Spektren sind mit unterschiedlicher Skalierung der Ordinate aufgetragen. In b) sind alle Metabolit-Signale mit hohem SNR aufgelöst und die asymmetrische Multiplettaufspaltung der ATP-Resonanzen („Dach-Effekt“ [69]) ist deutlich zu erkennen. Das SNR ist auch bei einem Voxelvolumen von 36 ml noch ausreichend, um diesen Effekt zu erkennen. Bei kleinerem Messvolumen wird die spektrale Qualität dann deutlich schlechter. Das Spektrum in d) ist zwar verrauscht, dennoch lassen sich die einzelnen Resonanzen erkennen und quantifizieren.

Bei Messung c) wurde 56 % der Voxelgröße von Messung b) verwendet. Um theoretisch das gleiche SNR zu erhalten, müsste die Messzeit auf das 3,2 fache (etwa 9 min) verlängert werden. Bei einem Voxel von 27 ml wäre eine Gesamtmesszeit von ca. 16 min notwendig. In der Realität zeigt sich jedoch, dass der Verlust an SNR bei kleineren Voxeln irgendwann nicht mehr durch Erhöhung der Anzahl der Akquisitionen kompensiert werden kann: Obwohl das Messvolumen von Abb. 3.9 c) nach d) nur wenig kleiner wurde, verschlechtert sich die spektrale Qualität viel stärker, als im Vergleich von b) zu c), bei der das Voxel nahezu halbiert wurde.

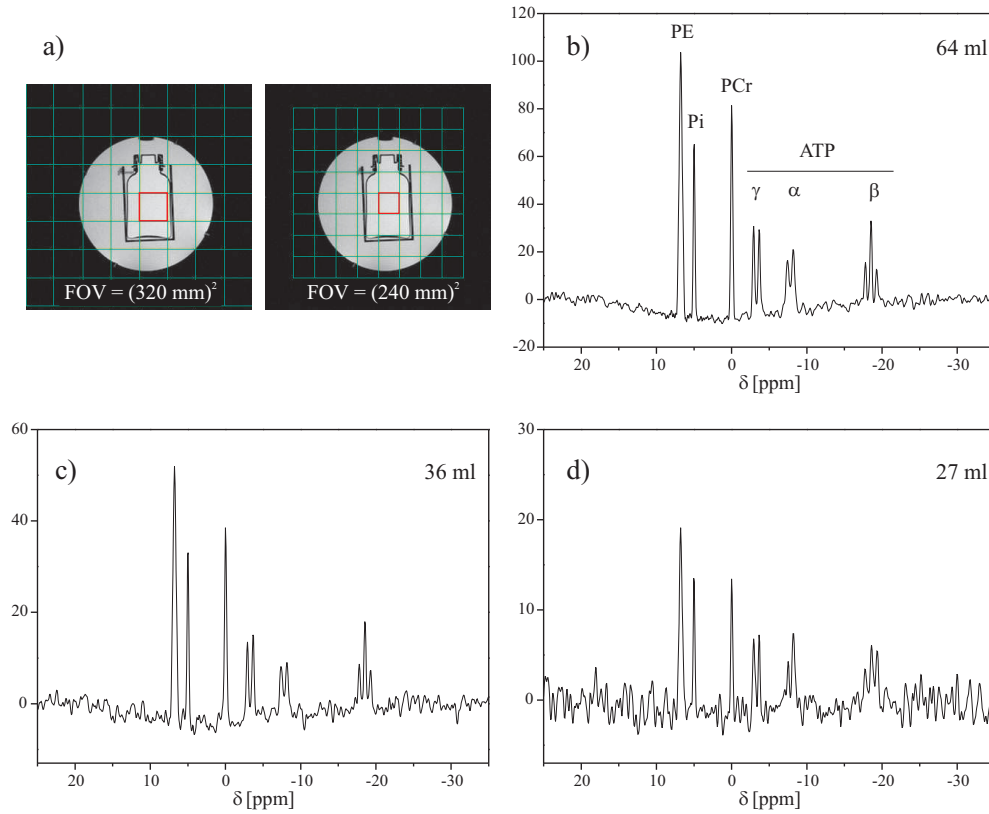


Abb. 3.9: $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI mit unterschiedlichen Voxelgrößen an Phantom Nr. 2. a) Transversales MR-Bild mit $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Gitter für $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$ bzw. $(240 \text{ mm})^2$. Lokalisierte Spektren wurden aufgenommen mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $T_{\text{tot}} = 2,8 \text{ min}$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$ und NOE -Verstärkung. b) Voxelgröße = 64 ml ($\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$); c) Voxelgröße = 36 ml ($\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$); d) Voxelgröße = 27 ml ($\text{FOV} = (240 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 30 \text{ mm}$).

Minimal notwendige Messdauer

Abschließend wurde die minimal mögliche Gesamtmesszeit in Phantomexperimenten untersucht. Abbildung 3.10 zeigt Ergebnisse von $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen mit $t_{\text{ramp}} = 130$ und $250 \mu\text{s}$ an Phantom Nr. 2 bei einer konstanter Voxelgröße von 64 ml ($\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$). Die Gesamtmesszeit mit NOE -Verstärkung betrug nur 58 s bzw. 33 s.

Alle Spektren sind im gleichen Maßstab abgebildet und zeigen selbst bei der extrem kurzen Messzeit von nur 33 s (Abb. 3.10 b und d) noch ein sehr gutes SNR, was für eine Quantifizierung der Spektren ausreicht.

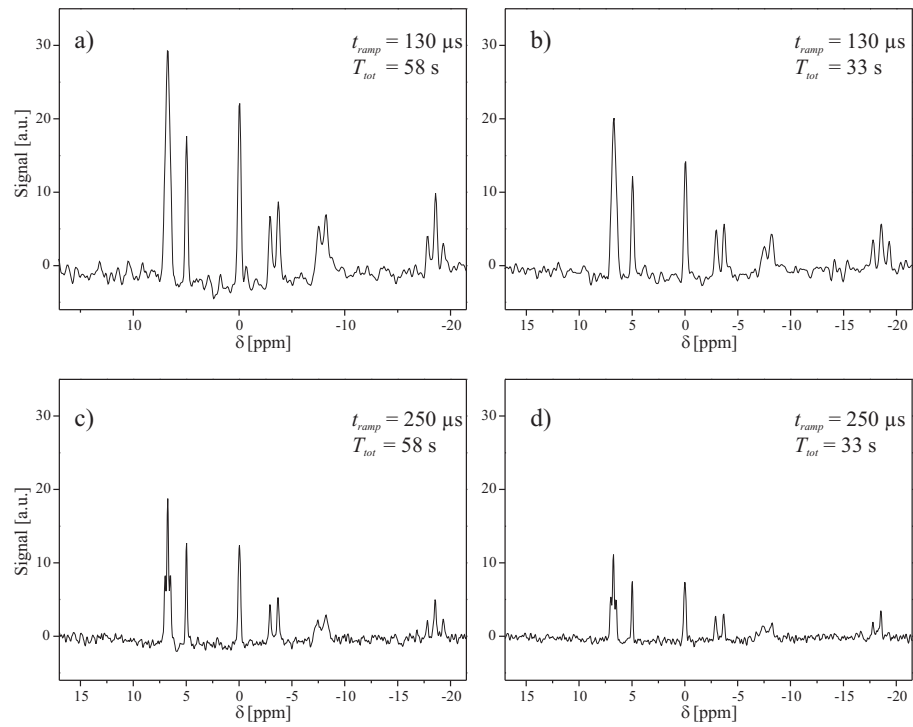


Abb. 3.10: $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen an Phantom Nr. 2 mit einer Voxelgröße von 64 ml ($\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) und *NOE*-Verstärkung. Messparameter: a) + b) $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 16^\circ$ mit $T_{\text{tot}} = 58 \text{ s}$ (a) und $T_{\text{tot}} = 33 \text{ s}$ (b); c) + d) $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$, $T_R = 280 \text{ ms}$, $\alpha = 19^\circ$ mit $T_{\text{tot}} = 58 \text{ s}$ (c) und $T_{\text{tot}} = 33 \text{ s}$ (d).

3.3 Sensitivität

Wie in Kap. 1.3.4 bereits dargestellt, ermöglicht EPSI die deutlich schnellere Aufnahme eines MRSI-Datensatzes als die Standardmethode CSI. Dieser Gewinn an Messzeit geht jedoch zu Lasten des SNR. Da Phosphor-Resonanzen deutlich schwächer sind als ^1H -NMR-Signale, ist die Optimierung des EPSI-SNR von grundlegender Bedeutung. Ein geeignetes Maß, um die Leistungsfähigkeit von EPSI im Vergleich zu CSI zu beurteilen, ist dabei die Sensitivität Ψ , die definiert werden kann als:

$$\Psi = \frac{\text{SNR}}{\sqrt{T_{\text{tot}}}}. \quad (3.1)$$

Die Sensitivität ist also das auf die Quadratwurzel der Gesamtmesszeit T_{tot} normierte SNR.

3.3.1 Sensitivität eines FID-Experimentes

Das theoretische SNR eines einfachen FID-Experimentes ist nach Pohmann et al. [76]:

$$\text{SNR}_{\text{FID}} = \frac{A(T_R, \alpha) \cdot f_\delta(t_{\text{aq}}, \Delta\nu)}{\sigma(\delta\nu, N_\delta)}. \quad (3.2)$$

Darin ist:

- $A(T_R, \alpha)$ = Anfangsamplitude des FID,
- $f_\delta(t_{\text{aq}}, \Delta\nu)$ = die (spektrale) Fouriertransformierte des Messsignals,
- $\sigma(\delta\nu, N_\delta)$ = spektrales Rauschen,

mit T_R = Repetitionszeit, α = Flipwinkel, t_{aq} = Akquisitionszeit (Zeitdauer für die Detektion des FID-Signals), $\Delta\nu$ = spektrale Breite, $\delta\nu$ = Filterbandbreite, N_δ = Anzahl der spektralen Datenpunkte. Im Folgenden wird die Herleitung von Glg. 3.2 kurz skizziert. Details finden sich in [76].

Die Signalamplitude $A(T_R, \alpha)$ des FID ist bei Ernst-Winkel-Anregung gegeben durch Glg. 1.49 und nur noch abhängig von T_1 und T_R . Neben dieser Anfangsamplitude des FID haben Akquisitionsmodus und mathematische Behandlung des Signals einen wichtigen Einfluss auf das erzielte SNR. Das Messsignal $S(t)$ des FID wird zunächst in der Zeitdomäne in diskreten Zeitintervallen, der *dwell time* Δt , nach dem *Sampling-Theorem* ($\Delta t = 1/\Delta\nu$) abgetastet (Glg. 1.31). Für eine Resonanz mit der Frequenz ν_0

und der Relaxationszeit T_2^* ist die Amplitude des Signals zum Zeitpunkt $n\Delta t$ dann gegeben durch:

$$S(n\Delta t) = A(T_R, \alpha) \cdot e^{-2\pi i \nu_0 n \Delta t} \cdot e^{-n\Delta t/T_2^*}. \quad (3.3)$$

$S(n\Delta t)$ ist also der n -te Datenpunkt des Signals, $n = 0 \dots N_\delta - 1$. Dieses diskrete NMR-Signal wird in die Frequenzdomäne Fouriertransformiert:

$$S(\nu) = \sum_{n=0}^{N_\delta-1} e^{2\pi i \nu_0 n \Delta t} S(n\Delta t). \quad (3.4)$$

Einsetzen von Glg. 3.3 ergibt:

$$\begin{aligned} S(\nu_0) &= A(T_R, \alpha) \cdot \sum_{n=0}^{N_\delta-1} e^{2\pi i \nu_0 n \Delta t} \cdot e^{-2\pi i \nu_0 n \Delta t} \cdot e^{-n\Delta t/T_2^*} \\ &= A(T_R, \alpha) \cdot \sum_{n=0}^{N_\delta-1} e^{-n\Delta t/T_2^*} \approx A(T_R, \alpha) \frac{1}{\Delta t} \int_0^{t_{aq}} e^{-t/T_2^*} dt \\ &= A(T_R, \alpha) \cdot f_\delta(t_{aq}, \Delta\nu) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Der Übergang von der Summation zur Integration ist erlaubt, solange $\Delta t \ll T_2^*$. Das Integral ergibt für den wichtigen Ausdruck $f_\delta(t_{aq}, \Delta\nu)$:

$$f_\delta(t_{aq}, \Delta\nu) = T_2^* \cdot \Delta\nu \cdot (1 - e^{-t_{aq}/T_2^*}). \quad (3.6)$$

Das statistische Rauschen $\sigma(\delta\nu, N_\delta)$ (*Johnson-Rauschen*) des FID-Signals hat seinen Ursprung in Fluktuationen der Ladungsträger im Spulensystem und in der Probe. In der Frequenzdomäne gilt [77]:

$$\sigma(\delta\nu, N_\delta) = \sqrt{4kT R N_\delta \delta\nu} = C \cdot \sqrt{N_\delta \delta\nu} \quad (3.7)$$

mit k = Boltzmannkonstante, T = Temperatur (in K) der Spule und der Probe, R = Ohmscher Widerstand in der Spule und der Probe. Da T und ebenso R in allen Experimenten als konstant angenommen werden, können diese in einen Faktor C zusammengefasst werden. Somit ist das Rauschen einer FID-Messung abhängig von der Filterbandbreite und der Anzahl der spektralen Datenpunkte.

Gleichungen 1.47, 3.6 und 3.7 erlauben allgemein die Berechnung des SNR nach Glg. 3.2 und damit auch die Sensitivität des FID-Experimentes nach Glg. 3.1.

Diese Betrachtung führt zu einem wichtigen Prinzip der MR-Spektroskopie: die Sensitivität bzw. das SNR einer Resonanzlinie ist unabhängig von der spektralen Breite, mit der das Spektrum aufgenommen wird, solange die Akquisitionszeit (FID-Aufnahmedauer, t_{aq}) konstant bleibt. Wird ein FID also mit großer Bandbreite aufgenommen, so wird das erhöhte Einfalten von Rauschen gerade durch die im gleichen Maße erhöhte Anzahl von spektralen Datenpunkten N_δ ausgeglichen.

Fazit: FID-Messungen mit gleicher Akquisitionszeit und gleicher spektraler Auflösung an der selben Probe besitzen die gleiche Sensitivität.

3.3.2 Sensitivität von 2D-³¹P-EPSI

Bei 2D-³¹P-EPSI werden neben der spektralen Dimension zusätzlich noch zwei räumliche Dimensionen kodiert. Dies muss sowohl bei der Bestimmung des Rauschens als auch des erwarteten Signals berücksichtigt werden.

Im 2D-MRSI-Experiment werden insgesamt $N_x \times N_y$ Punkte im k -Raum abgetastet. Gleichung 3.7 muss daher um die Anzahl der räumlichen Kodierschritte erweitert werden:

$$\sigma(\delta\nu, N_x, N_y, N_\delta) = C \cdot \sqrt{N_x N_y N_\delta} \delta\nu \quad (3.8)$$

Der Einfluss der zur Datenrekonstruktion notwendigen mehrdimensionalen, räumlichen Fouriertransformation wird durch zwei neue Faktoren f_x und f_y berücksichtigt. Für ein 2D-MRSI-Experiment mit festem FOV ist die Sensitivität dann gegeben durch:

$$\Psi = \frac{1}{N_x N_y} \cdot \frac{A(T_R, \alpha) \cdot f_x \cdot f_y \cdot f_\delta}{C \cdot \sqrt{N_x N_y N_\delta} \delta\nu} \cdot \frac{1}{\sqrt{T_{tot}}}. \quad (3.9)$$

Der erste Term normiert die Sensitivität, so dass der Ausdruck unabhängig wird von der gewählten Auflösung innerhalb der Schicht.

Die beiden Faktoren f_x und f_y lassen sich analog zu Glg. 3.5 herleiten. Die Fouriertransformierte einer punktförmigen Quelle am Ort x_0 ist [76]:

$$S(x_0) = A(T_R, \alpha) \cdot \underbrace{\frac{1}{\delta t} \int_0^{t_G} e^{-t/T_2^*} dt}_{f_x, f_y}, \quad (3.10)$$

wobei t_G die Dauer des jeweiligen Kodiergradienten ist und δt die *dwell time*, mit der die Daten aufgezeichnet werden.

Bei der Phasenkodierung in y -Richtung gilt, dass in der Regel nur ein Phasenkodiergradient pro HF-Anregung geschaltet wird und dass die Signale für jeden einzelnen Phasenkodierschritt gleich gewichtet werden. Dieser Fall wird erfasst, indem T_2^* in Glg. 3.10 formal unendlich gesetzt wird. So erhält man nach Pohmann et al. [76] direkt:

$$f_y = N_y. \quad (3.11)$$

Für den Faktor f_x im Falle eines sinusförmigen EPSI-Auslesegradienten in x -Richtung muss berücksichtigt werden, dass die ³¹P-EPSI-Sequenzen mit einer zeitlich nicht gleichmäßigen Datenaufnahme implementiert wurden, so dass die k -Raum-Punkte bereits äquidistant verteilt sind. Die diskrete Fouriertransformation erfordert jedoch, dass die Daten mit einer konstanten *dwell time* aufgenommen werden. Im Falle der sinusförmigen Auslese, wäre das dann die über das Ausleseraster gemittelte *dwell time* $\overline{\delta t}$, mit

$\overline{\delta t} = t_G/N_x$ (wobei $t_G = 2 t_{ramp}$ = Dauer einer Sinus-Halbwellen zur Kodierung einer k -Raum-Zeile). Für f_x ergibt sich dann analog zu Glg. 3.6 :

$$f_x = T_2^* \cdot \frac{1}{\overline{\delta t}} \cdot (1 - e^{2 t_{ramp}/T_2^*}). \quad (3.12)$$

Bei allen ^{31}P -EPSI-Sequenzen ist die Dauer Sinus-Halbwellen des Frequenzkodiergradienten deutlich kürzer als T_2^* , $2 t_{ramp} \ll T_2^*$. Damit lässt sich Glg. 3.12 vereinfachen und es zeigt sich, dass N_x alleine eine gute Näherung für den Fouriertransformations-Faktor f_x ist:

$$f_x \approx T_2^* \cdot \frac{1}{\overline{\delta t}} \cdot 2 t_{ramp}/T_2^* = N_x. \quad (3.13)$$

Nach Pohmann et al. [76] wird ein bestmögliches SNR erreicht, wenn die Repetitionszeit T_R einer Spektroskopiesequenz so kurz wie möglich ist und dafür in einer festen Messzeit maximal viele Wiederholungen durchgeführt werden, wobei mit dem Ernst-Winkel anzuregen ist.

Durch Einsetzen der Glgn. 1.49, 3.6, 3.11 und 3.13 in den allgemeinen Ausdruck 3.9 erhält man die Sensitivität von 2D-EPSI bei Ernst-Winkel Anregung und minimalem T_R :

$$\Psi = \frac{M_0 \cdot (1 - e^{-T_R/T_1})}{\sqrt{1 - e^{-2T_R/T_1}}} \cdot \frac{T_2^* \cdot \Delta\nu \cdot (1 - e^{-t_{aq}/T_2^*})}{C \cdot \sqrt{N_x N_y N_\delta \delta\nu}} \cdot \frac{1}{\sqrt{T_{tot}}}. \quad (3.14)$$

Für einen praktischen Vergleich der unterschiedlichen ^{31}P -EPSI-Sequenzen ist es sinnvoll, die Gesamtmesszeit T_{tot} konstant zu halten, während die Anzahl der Wiederholungen nav variiert wird. Um dies in der Berechnung der Sensitivität zu berücksichtigen, muss Glg. 3.14 mit \sqrt{nav} multipliziert werden, da

$$SNR \propto \sqrt{nav}. \quad (3.15)$$

Die aus Kap. 3.3.1 folgende, wichtige Erkenntnis, dass das SNR einer Resonanzlinie unabhängig von der spektralen Breite ist, solange die Akquisitionszeit t_{aq} konstant gehalten wird, gilt ebenfalls für Glg. 3.14. Die in dieser Arbeit entwickelten ^{31}P -EPSI-Sequenzen wurden jedoch mit einer festen Gradientenechozuglänge ($N_\delta = 256$), aber mit variablen Gradientenanstiegszeiten implementiert. Dies führt zu variablen Akquisitionszeiten (Tab. 2.1) und damit auch zu unterschiedlicher Sensitivität der einzelnen Messsequenzen, die durch Glg. 3.14 beschrieben und im Folgenden diskutiert wird.

Mit Ausnahme der Relaxationszeiten T_1 und T_2^* sind alle übrigen Parameter in Glg. 3.14 direkt an die Gradientenanstiegszeit t_{ramp} der jeweiligen ^{31}P -EPSI-Sequenz gekoppelt:

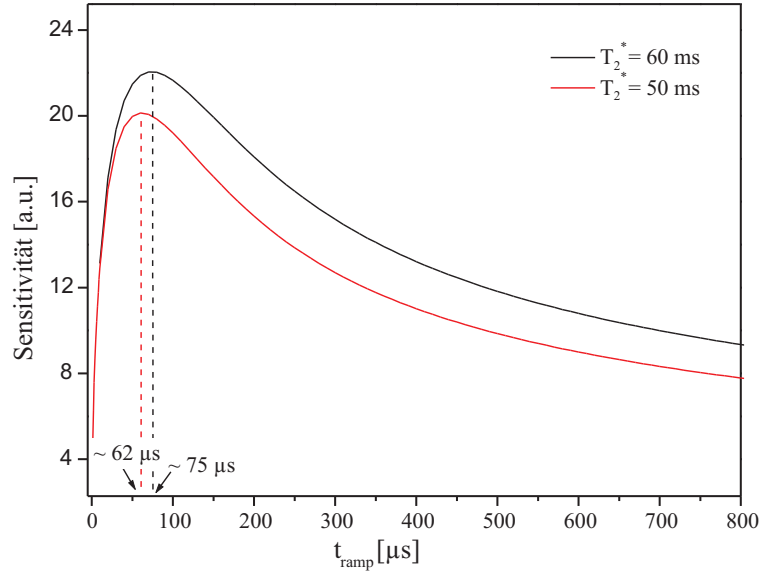


Abb. 3.11: Simulierter Sensitivitätsverlauf von ^{31}P -EPSI in Abhängigkeit von t_{ramp} für zwei verschiedene Werte von T_2^* ($50 \mu\text{s}$ und $60 \mu\text{s}$) mit $T_1 = 6$ s. Das Maximum der Sensitivität liegt bei $t_{\text{ramp}} = 62 \mu\text{s}$ und $75 \mu\text{s}$.

- Die spektrale Breite ist nach Glg. 2.6 direkt verknüpft mit t_{ramp} .
- Die FID-Akquisitionszeit t_{aq} ist gegeben durch die Länge des Gradientenechozuges (Glg. 2.7).
- Die minimale Repetitionszeit ist nach Glg. 2.8 direkt proportional zu t_{ramp} .
- Die Filterbandbreite ist nach Glg. 2.11 direkt abhängig von t_{ramp} .
- Die Anzahl der möglichen Wiederholungen innerhalb einer festen Messzeit ist ebenfalls abhängig von t_{ramp} : $\text{nav} = T_{\text{tot}} / (T_R \cdot N_y) \propto 1/t_{\text{ramp}}$.

Das Endergebnis ist – ausgehend von Glg. 3.14 – eine individuelle Sensitivitätscharakteristik für ^{31}P -EPSI-Sequenzen, die nur noch von den Relaxationszeiten T_1 , T_2^* sowie den Sequenzparametern N_x , N_y , N_δ und vor allem von t_{ramp} abhängt.

Alle in dieser Arbeit entwickelten ^{31}P -EPSI-Sequenzen wurden mit einer $N_x \times N_y = 8 \times 8$ Matrix implementiert. Damit hängt die Sensitivität nur noch von T_1 , T_2^* und t_{ramp} ab.

Abbildung 3.11 zeigt zwei theoretisch erwartete Sensitivitätsverläufe für $T_2^* = 50 \mu\text{s}$ und $60 \mu\text{s}$ als Funktion von t_{ramp} für eine in der ^{31}P -NMR typische Relaxationszeit $T_1 = 6$ s. Die maximale Sensitivität wird für $t_{\text{ramp}} = 62 \mu\text{s}$ bzw. $75 \mu\text{s}$ erreicht. Dies entspricht bei $N_\delta = 256$ Gradientenechopaaren einer FID-Auslesedauer von etwa $t_{\text{aq}} = 63,5$ ms bzw. $76,8$ ms. Diese Werte passen ausgezeichnet zu der von Pohmann et al. vorausgesagten idealen Aufnahmedauer von $1,26 \cdot T_2^*$ [76].

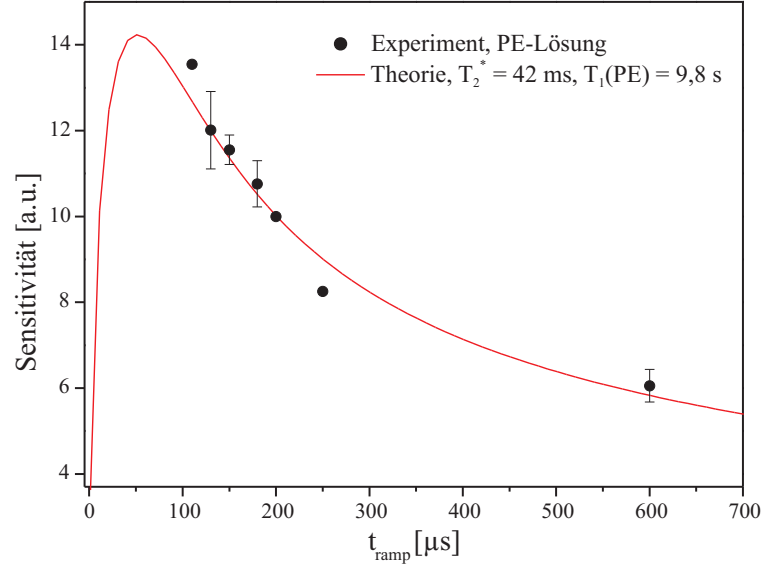


Abb. 3.12: Experimentell bestimmte und simulierte ^{31}P -NMR-Sensitivität der PE-Resonanz in Phantom Nr. 1 in Abhängigkeit von t_{ramp} (normiert auf den Wert für $t_{ramp} = 200 \mu s$). Fehlerbalken = Standardabweichung von 3 - 7,5 % ermittelt aus Wiederholungsmessungen der Sequenzen mit $t_{ramp} = 130, 150, 180$ und $600 \mu s$. Weitere ^{31}P -EPSI-Messparameter: $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_{tot} = 6,4 \text{ min}$.

3.3.3 Experimentelle Sensitivitätscharakteristik von ^{31}P -EPSI

Zur Überprüfung des theoretisch vorhergesagten Sensitivitätsverlaufs in Abhängigkeit von t_{ramp} wurden Vergleichsmessungen an der PE-Resonanz von Phantom Nr. 1 mit ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit t_{ramp} im Bereich $110 \mu s$ - $600 \mu s$ durchgeführt. Dabei wurde die Gesamtmesszeit mit $T_{tot} = 6,4 \text{ min}$ konstant gehalten und bei sequenzspezifischen, minimalen T_R und Ernst-Winkel-Anregung die Anzahl der Wiederholungen entsprechend angepasst. Weitere Messparameter waren: $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_1(\text{PE}) = 9,8 \text{ s}$ (Kap. 3.2.1). FID-Messungen (ohne Lokalisierung) ergaben eine mittlere T_2^* -Zeit von 42 ms. Das SNR der PE-Resonanz wurde nach der in Kap. 2.3.3 beschriebenen Methode ermittelt.

Abbildung 3.12 zeigt den simulierten Sensitivitätsverlauf zusammen mit den experimentellen Daten für das ^{31}P -EPSI-Signal von PE, normiert auf den Wert für $t_{ramp} = 200 \mu s$. Fehlerbalken geben die Standardabweichung von 5 - 7,5 % wieder, ermittelt aus Wiederholungsmessungen der Sequenzen mit $t_{ramp} = 130, 150, 180$ und $600 \mu s$ (Kap. 3.2.3).

Der theoretisch erwartete Sensitivitätsverlauf als Funktion von t_{ramp} wird sehr gut von den Messungen bestätigt. Die simulierte Kurve verläuft immer innerhalb der Fehlerbal-

ken der Messwerte. Es zeigt sich, dass die Sensitivität der ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit längeren Gradientenanstiegszeiten deutlich abnimmt. Bezüglich der Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 110 \mu\text{s}$ besitzt die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 200 \mu\text{s}$ nur noch 75 % und die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 600 \mu\text{s}$ nur noch etwa 45 % der Sensitivität. Das Maximum würde für die gemessene T_2^* -Zeit von 42 ms theoretisch bei $t_{\text{ramp}} \approx 50 \mu\text{s}$ erreicht werden. Dies sollte in etwa auch für *In-vivo*-Messungen gültig sein, da die T_2^* -Zeiten von Phosphor-Metaboliten *in vivo* ähnlich kurz sind. Die Implementierung von ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit solch kurzen Gradientenanstiegszeiten war jedoch nicht möglich. Bei Sequenzen mit $t_{\text{ramp}} < 110 \mu\text{s}$ und für bei *In-vivo*-Anwendungen erforderliche FOV von $(320 - 400 \text{ mm})^2$ und kleiner bricht die automatische Überwachungssoftware des MR-Tomographen die Messung wegen der möglichen Gefahr von Stimulation der peripheren Nerven ab.

3.3.4 Sensitivitätsvergleich von ^{31}P -EPSI und ^{31}P -CSI

Gleichung 3.9 beschreibt generell auch die Sensitivitätscharakteristik von CSI-Sequenzen. Der Fouriertransformationsfaktor f_x berechnet sich dann analog Glg. 3.11. Daher kann Glg. 3.14 für einen Sensitivitätsvergleich zwischen ^{31}P -EPSI und ^{31}P -CSI direkt herangezogen werden. Wichtig ist, dass dabei t_{aq} bei beiden Sequenzen gleich gewählt wird.

Prinzipiell wird bei CSI das Signal während der freien Präzession der transversalen Magnetisierung aufgezeichnet. Die Filterbandbreite $\delta\nu$ entspricht dann der spektralen Bandbreite $\Delta\nu$, welche das Inverse der spektralen *dwell time* Δt ist: $\Delta\nu = 1/\Delta t$. Im Gegensatz dazu werden bei EPSI während der Signalaufzeichnung oszillierende Magnetfeldgradienten geschaltet. Bei getrennter Rekonstruktion von geraden und ungeraden Echos ist die spektrale Breite gegeben durch das Inverse des doppelten Echoabstandes $\Delta\tau$: $\Delta\nu = 1/\Delta\tau$. Die Filterbandbreite $\delta\nu$ von EPSI ist jedoch deutlich größer als die spektrale Breite (Kap. 2.2.1). Geht man von idealen Gradienten aus, d.h. infinitesimal kurzen Schaltzeiten, konstanten Ausleseplateaus mit N_x Kodierschritten in Ausleserichtung, so ist die Filterbandbreite von EPSI gegeben durch Glg. 2.12 und damit gerade um den Faktor $2 N_x$ größer als bei CSI. Da die Quadratwurzel von $\delta\nu$ in Glg. 3.14 eingeht, würde sich das SNR von EPSI im Vergleich zu CSI um den Faktor $\sqrt{2 N_x}$ reduzieren. Im Gegenzug ermöglicht EPSI N_x mehr Wiederholungen in gleicher Gesamtmesszeit. Kombiniert man abschließend gerade und ungerade Echos, so verbessert sich das SNR gerade wieder um den Faktor $\sqrt{2 N_x}$.

Dies bedeutet, dass CSI und EPSI mit „idealen“ Gradienten in gleicher Messzeit das gleiche SNR liefern!

Im Falle von sinusförmigen Auslesegradienten erwartet man ein schlechteres SNR von EPSI im Vergleich zu CSI: Unter der Annahme von gleichem α , T_R , t_{aq} , T_{tot} , FOV und gleicher Matrixgröße sowie Schichtdicke bei EPSI und CSI ergibt sich mit Glg. 3.14

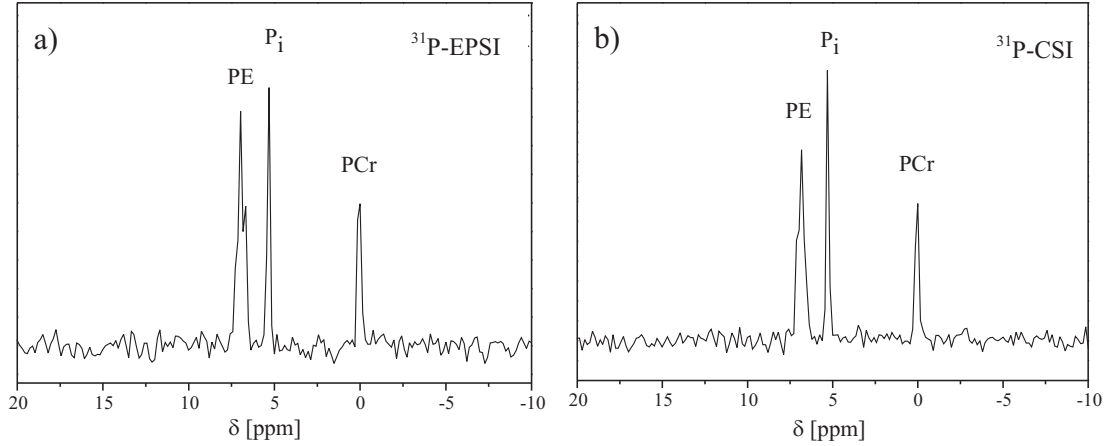


Abb. 3.13: Lokalisiertes Spektrum aus Phantom Nr. 1 gemessen mit a) ^{31}P -EPSI ($t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$) und b) ^{31}P -CSI (gleiche Messparameter bei beiden Sequenzen: $t_{\text{aq}} = 256 \text{ ms}$, $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $T_{\text{tot}} = 3,2 \text{ min}$, $T_R = 300 \text{ ms}$, $\alpha = 24^\circ$). Das SNR der ^{31}P -EPSI-Sequenz liegt im Vergleich zur ^{31}P -CSI etwa 12 % niedriger als erwartet (Tab. 3.3).

und mit der Filterbandbreite von sinusförmigem EPSI nach Glg. 2.11 ein theoretisches Sensitivitätsverhältnis von:

$$\frac{\Psi_{\text{EPSI}}}{\Psi_{\text{CSI}}} = \sqrt{\frac{\delta\nu_{\text{CSI}}}{\delta\nu_{\text{EPSI}}}} = \sqrt{2/\pi} \approx 0,8. \quad (3.16)$$

Dieser Wert wird auch in der theoretischen Arbeit von Pipe et al. angegeben [78].

Für den experimentellen Vergleich an Phantom Nr. 1 wurden die ^{31}P -EPSI-Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$ und die in Kapitel 2.2.2 definierte ^{31}P -CSI Sequenz benutzt, da sie beide die gleiche FID-Akquisitionsdauer von 256 ms verwenden. Dies bedeutet auch, dass beide Sequenzen die gleiche spektrale Auflösung von 3,9 Hz liefern (CSI: 4 kHz / 1024 Punkte; EPSI: 1 kHz / 256 Punkte). Alle weiteren Messparameter wurden aufeinander abgestimmt: $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_{\text{tot}} = 3,2 \text{ min}$, $T_R = 300 \text{ ms}$, $\alpha = 24^\circ$, $n_{\text{av}} = 10$ (CSI) bzw. 80 (EPSI), gleiche Positionierung der Schicht. Es wurde bei beiden Messmethoden keine *NOE*-Signalverstärkung verwendet.

Abbildung 3.13 zeigt je ein ^{31}P -Spektrum aus dem gleichen Voxel, gemessen mit ^{31}P -EPSI (Abb. 3.13 a) und ^{31}P -CSI (Abb. 3.13 b). Die Spektren sind Phasen- und Baseline-korrigiert (kein Zerofilling, keine Filter). Das SNR wurde nach der in Kap. 2.3.3 beschriebenen Prozedur für die Resonanzen von PCr, PE und P_i bestimmt (Tab. 3.3).

Im Mittel lieferte ^{31}P -EPSI etwa 68 % des SNR der CSI-Sequenz. Damit ist der Signalverlust zwar 12 % größer als von der Theorie vorhergesagt, deckt sich jedoch mit anderen Berichten von SNR-Tests mit ^1H -EPSI-Techniken, bei denen ein Signalverlust beobachtet wurde, der im Durchschnitt 9 % größer war als erwartet [79].

Der Grund für das schlechtere SNR von EPSI gegenüber der theoretischen Vorhersage ist unklar. Da der MR-Tomograph bei ^{31}P -EPSI-Messungen jedoch am Limit der

	SNR(PCr)	SNR(PE)	SNR(P _i)
CSI	19,4	9,1	12,0
EPSI	14,5	6,3	7,4
Verhältnis (EPSI/CSI)	75 %	69 %	61 %

Tab. 3.3: SNR Werte für PCr, PE und P_i, gemessen mit ³¹P-EPSI ($t_{ramp} = 250 \mu s$) und ³¹P-CSI. Das SNR der EPSI Sequenz betrug im Mittel 68 % des SNR von CSI, was etwas unterhalb des theoretisch erwarteten Signals von 80 % liegt.

möglichen Gradientenanstiegszeiten gefahren wird, sind Gradienteninstabilitäten und Wirbelstromartefakte eine mögliche Erklärung. Die Datensätze von geraden und ungeraden Echos weisen selbst bei individueller Phasierung stets kleine Phasendifferenzen auf, die bei Addition zu einer geringen Verbesserung des SNR gegenüber der Erwartung führen ($\text{SNR-Gewinn} < \sqrt{2}$). Zusätzlich können Abweichungen vom nicht linearen Akquisitionsraster zu Verschmierungen im k -Raum führen, die ebenfalls das SNR beeinträchtigen.

3.4 ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen *in vivo*

Während in den vorherigen Kapiteln die Implementierung der verschiedenen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenztypen im Vordergrund stand, werden in diesem Abschnitt Ergebnisse der erstmaligen Durchführung von ^{31}P -EPSI am menschlichen Gehirn *in vivo* vorgestellt.

Bei *In-vivo*-Untersuchungen kamen nur die Sequenztypen mit $t_{\text{ramp}} \leq 250 \mu\text{s}$ zur Anwendung. Sie liefern eine spektrale Breite von mindestens 1 kHz, was für die Darstellung aller endogenen Phosphormetabolitensignale ausreicht. Die in Kap. 3.3 untersuchte Sensitivitätscharakteristik für ^{31}P -EPSI gilt auch für *In-vivo*-Anwendungen, da dort die Relaxationszeiten in ähnlichen Größenordnungen liegen wie bei den Modelllösungen [42; 74; 75]. Es ist daher zu erwarten, dass ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI Sequenzversionen mit kürzeren Gradientenanstiegszeiten eine größere Sensitivität besitzen als Sequenzen mit längerem t_{ramp} .

Im Gegensatz zu früheren ^{31}P -EPSI-Experimenten [12; 14] ist nun auch die Messung und Auswertung von doppelt-gekippten Schichten möglich (Kap. 2.2.1), was besonders wichtig ist für die korrekte Positionierung der EPSI-Messmatrix im Gehirn. In Phantomtests wurde sicher gestellt, dass die Daten der gekippten Schichten in *SiTools* richtig angezeigt werden.

Im Folgenden wird zunächst der Ablauf einer *In-vivo*- ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messung beschrieben; anschließend werden Ergebnisse von Experimenten mit den verschiedenen Sequenztypen vorgestellt.

3.4.1 Messvorbereitungen

Phosphor-31-Messungen *in vivo* gestalten sich deutlich schwieriger als ^1H -MRS-Untersuchungen. Die Signalstärke der ^{31}P -Resonanzen beträgt nur etwa 1 % des Signals von ^1H -Metaboliten. Dies führt bereits bei den Messvorbereitungen zu Problemen.

180°-Referenzspannung

Bei dem verwendeten MR-Tomographen muss zuerst eine Referenz-Pulsspannung bestimmt werden, welche für einen 180°-Anregungspuls benötigt wird. Während bei Protonen-Messungen für diese Abstimmung einfach das starke Signal der Wasser-Resonanz verwendet werden kann, gibt es bei Phosphor-Untersuchungen keine solche „interne“ Referenz. Die Konzentration der ^{31}P -Metaboliten *in vivo* und in den Modelllösungen reicht nicht aus für die automatische Bestimmung der Referenzspannung. Aus diesem Grund wurde für alle Phosphor-MRS-Messungen eine einheitliche Prozedur zur Bestimmung der notwendigen ^{31}P -Referenz-Pulsspannung etabliert:

- Zunächst wurde eine unlokalisierte FID-Sequenz verwendet, welche für einen 180° -Anregungspuls die gleiche Pulsspannung benötigt wie die interne Abstimm-Sequenz des MR-Tomographen. Dies wurde mit ^1H -Messungen überprüft. Mit Hilfe dieser Messsequenz kann die 180° -Referenzspannung bestimmt werden unter Umgehung der automatischen Abstimmfunktion des MR-Tomographen.
- Da bei *In-vivo*-Messungen die Signalstärke der ^{31}P -Resonanzen nicht ausreicht, um in kurzer Zeit die Pulsspannung für einen 180° -Puls zu bestimmen, kam das Tris(dimethylamino)phosphine (*TDP*)-Referenz-Phantom (Kap. 2.1.2) zum Einsatz. Es wurde bei allen Messungen innerhalb der ^{31}P -Kopfspule am Rande des Gesichtsfeldes angebracht. Für unterschiedliche HF-Lasten der Phantome wurde anschließend ein mittlerer Korrekturfaktor von 1,06 ausgemessen. Dieser korrigiert die inhomogene HF-Ausleuchtung bezüglich einer Positionierung des Referenz-Phantoms in der Mitte der Spule.
- Für jede ^{31}P -MRS-Messung wurde die 180° -Referenzspannung anhand dieses Phantoms individuell bestimmt und am MR-Tomographen eingegeben.

^{31}P -MRS-Sequenzen arbeiten bei einer Feldstärke von 1,5 T in der Regel mit einer Filterbandbreite von 2 kHz. Da die Resonanzfrequenz des *TDP*-Phantoms etwa 3 kHz oberhalb der Frequenz endogener ^{31}P -Metaboliten liegt, werden dessen Signale bei der eigentlichen MRS-Untersuchung herausgefiltert. ^{31}P -EPSI hingegen arbeitet mit Filterbandbreiten von einigen 10 kHz, wodurch sich das *TDP*-Signal als Einfalteartefakt bemerkbar machte. Das Referenzphantom liegt zwar außerhalb des FOV der ^{31}P -EPSI-Messungen, die große chemische Verschiebung der Resonanz bedeutet jedoch auch einen relativ großen Versatz der Anregungsschicht (Kap. 1.3.2): Bei einer typischen Schichtdicke von 40 mm beträgt der Schichtselektionsgradient etwa 4 mT/m, was für *TDP* ein Schichtversatz von ca. 4,3 cm bedeutet. Damit ragt das Signal deutlich in die eigentliche ^{31}P -EPSI-Messschicht hinein.

Aus diesem Grund war bei ^{31}P -EPSI eine individuelle Bestimmung der Referenzspannung bei jeder Messung nicht möglich. Daher wurden die Daten einer großen ^{31}P -CSI-Studie, welche im Zeitraum der Arbeit am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit durchgeführt wurde (SFB 636, Teilprojekt D1 [39]), analysiert und Mittelwerte für die Referenzspannungen von $(64,2 \pm 1,9)$ V für Frauen ($n = 35$) und $(68,6 \pm 3,5)$ V für Männer ($n = 33$) bestimmt. Die Differenz des Wertes ist durch die unterschiedliche Last (Kopfgröße) bei Männern und Frauen begründet. Die Streuung der Spannungswerte ist gering, so dass diese Mittelwerte keine große Fehlerquelle für die ^{31}P -EPSI-Anregungswinkel bedeuten.

Anpassung der Filterbandbreite

Die bei ^{31}P -EPSI erforderliche Filterbandbreite errechnet sich aus den Frequenzen, welche am Rande des FOV auftreten (Kap. 2.2.1). Um bei *In-vivo*-Messungen die not-

wendige Voxelgröße (mind. 64 ml) zu erreichen, muss das FOV jedoch deutlich größer gewählt werden, als die Größe des zu messenden Objekts. Die meisten *In-vivo*- ^{31}P -EPSI-Messungen wurden mit einem FOV von $(400\text{ mm})^2$ durchgeführt, was in Auslese-richtung nahezu doppelt so groß ist, wie für die Aufnahme des Gehirns notwendig. Dies bedeutet auch, dass die hohen Frequenzen der äußeren Bezirke des FOV gar nicht auftreten und somit die gewählte Filterbandbreite größer ist, als eigentlich notwendig. Die Erfassung dieser hohen Frequenzen führt lediglich zu einer Anhebung des Rauschsignals und enthält keinerlei Informationen über das Messobjekt selbst. Die Filterbandbreite bei *In-vivo*- ^{31}P -EPSI-Messungen kann daher an das tatsächliche Messvolumen angepasst werden, was infolge des dann reduzierten Rauschpegels zu einer besseren spektralen Qualität führt. Dabei wird die Filterbandbreite quasi als *räumlicher* Bildfilter benutzt.

In der Praxis wird zunächst anhand eines MR-Bildes mit dem gleichen FOV wie die spätere ^{31}P -EPSI-Messung die maximale Ausdehnung des Messobjekts in Auslese-richtung bezüglich des Bildmittelpunktes bestimmt. Nimmt das eigentliche Messvolumen z.B. nur eine maximale Breite von 120 mm um den Mittelpunkt ein (entspricht einem FOV von $(240\text{ mm})^2$) und es soll insgesamt mit einem FOV von $(400\text{ mm})^2$ gemessen werden, so reicht es aus, die Filterbandbreite nur auf den Faktor $240/400 = 0,6$ des Wertes zu setzen, der für ein vollständig ausgefülltes Messvolumen notwendig wäre. Bei einer *In-vivo*-Messung mit der Sequenz $t_{\text{ramp}} = 150\text{ }\mu\text{s}$ ist es in diesem Fall möglich, die Filterbandbreite von etwa 42 kHz (Tab. 2.1) auf 25 kHz zu reduzieren, ohne dass Informationen verloren gehen. Signale größer bzw. kleiner $\pm 12,5\text{ kHz}$ von der Trägerfrequenz werden nicht generiert und müssen daher auch nicht gemessen werden.

Alle *In-vivo*- ^{31}P -EPSI-Messungen wurden mit angepasster Filterbandbreite und mit *NOE*-Signalverstärkung durchgeführt.

3.4.2 *In-vivo*-Spektren des Gehirns des Menschen

Die Untersuchung des charakteristischen Sensitivitätsverlaufes der unterschiedlichen Sequenzen in Kap. 3.3 ergab ein maximales SNR für die Variante mit der kürzesten Gradientenanstiegszeit $t_{\text{ramp}} = 110\text{ }\mu\text{s}$. Dieser Sequenztyp wurde jedoch bei *In-vivo*-Messungen nicht angewandt. Zum einen war den Probanden die starke Lärmbelastung durch die extrem schnellen Gradientenschaltungen (schrilles Pfeifgeräusch) über einen Zeitraum von mind. 10 min nicht zumutbar und zum anderen stoppte der MR-Tomograph ab einem FOV von etwa $(350\text{ mm})^2$ automatisch die Messung aufgrund der Gefahr von peripheren Nervenstimulationen durch die kurzen Schaltzeiten der Gradienten [52; 53; 54]. Für Sequenzen mit $t_{\text{ramp}} \geq 130\text{ }\mu\text{s}$ gab es keinerlei Nervenstimulations-Probleme. Während die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 130\text{ }\mu\text{s}$ meistens nur mit doppeltem Gehörschutz angewandt wurde, reduzierte sich der Lärmpegel zu langsameren Gradientenanstiegszeiten hin deutlich: Die maximale Amplitude des Auslesegradienten verringert sich proportional zu $(t_{\text{ramp}})^{-1}$ und beträgt daher für $t_{\text{ramp}} = 150\text{ }\mu\text{s}$ nur noch etwa 73 % des Wertes für $t_{\text{ramp}} = 110\text{ }\mu\text{s}$.

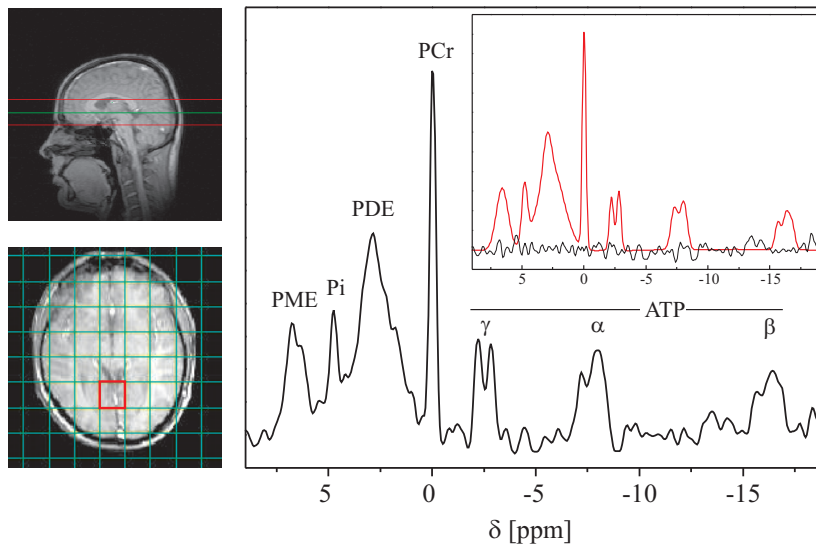


Abb. 3.14: Lokalisiertes $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektrum eines Voxels in der Nähe des visuellen Kortex gemessen mit $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$ (Matrix-Zerofilling auf 16×16 Punkte). Messparameter: $T_{\text{tot}} = 12 \text{ min}$, $nav = 500$, $\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $\text{Voxelgröße} = (50 \times 50 \times 40) \text{ mm}^3 = 100 \text{ ml}$ (interpoliertes Voxelvolumen = 25 ml), $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 20^\circ$. Der Bildeinsatz zeigt den *AMARES*-Fit (rot) des Spektrums zusammen mit dem Residuum (schwarz).

Zusammengefasst eigneten sich die $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzvarianten mit $t_{\text{ramp}} = 130, 150, 180, 200$ und $250 \mu\text{s}$ am Besten für die *In-vivo*-Anwendungen am Gehirn. In ausführlichen Testreihen mit insgesamt 18 Probanden (6 weiblich, 12 männlich; Alter 24 - 47 Jahre) wurden die Messparameter dieser Sequenztypen optimiert.

Abbildung 3.14 zeigt ein lokalisiertes, hochaufgelöstes $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektrum gemessen mit der Sequenzvariante mit $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$. In den sagittalen und transversalen MR-Bildern ist zum einen die EPSI-Messschicht und zum anderen das entsprechende Voxel eingezeichnet. Die Gesamtmesszeit betrug 12 min ($nav = 500$) bei einem Voxelvolumen von 100 ml ($\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $\text{Voxelgröße} = (50 \times 50 \times 40) \text{ mm}^3$). Weitere Messparameter waren: $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 20^\circ$, globaler Shim = 20 Hz. Die k -Raum-Daten wurden auf eine 16×16 -Matrix interpoliert (Voxelvolumen = 25 ml), gerade und ungerade Echos phasiert, beide Datensätze summiert und die Baseline mit einem Polynom 7. Grades korrigiert (Kap. 2.3.2).

Bei der spektralen Auflösung von 6,5 Hz ist die Dupletttaufspaltung der γ - und α -ATP-Resonanz sowie die zum Teil aufgelöste Triplettaufspaltung der β -ATP zu erkennen. Den PME-, P_i - und PDE-Signalen unterliegt ein breites Band von Resonanzen (vermutlich unspezifische Phospholipide (PL)), welches auch noch die PCr-Resonanz beeinflusst. Eine Quantifizierung der PME-, P_i - und PDE-Signale ist daher besonders schwierig. Der Bildeinsatz in Abb. 3.14 demonstriert, dass das in Kap. 2.3.2 beschriebene *AMARES*-Verfahren von *jMRUI* dennoch eine valide Quantifizierung der Daten

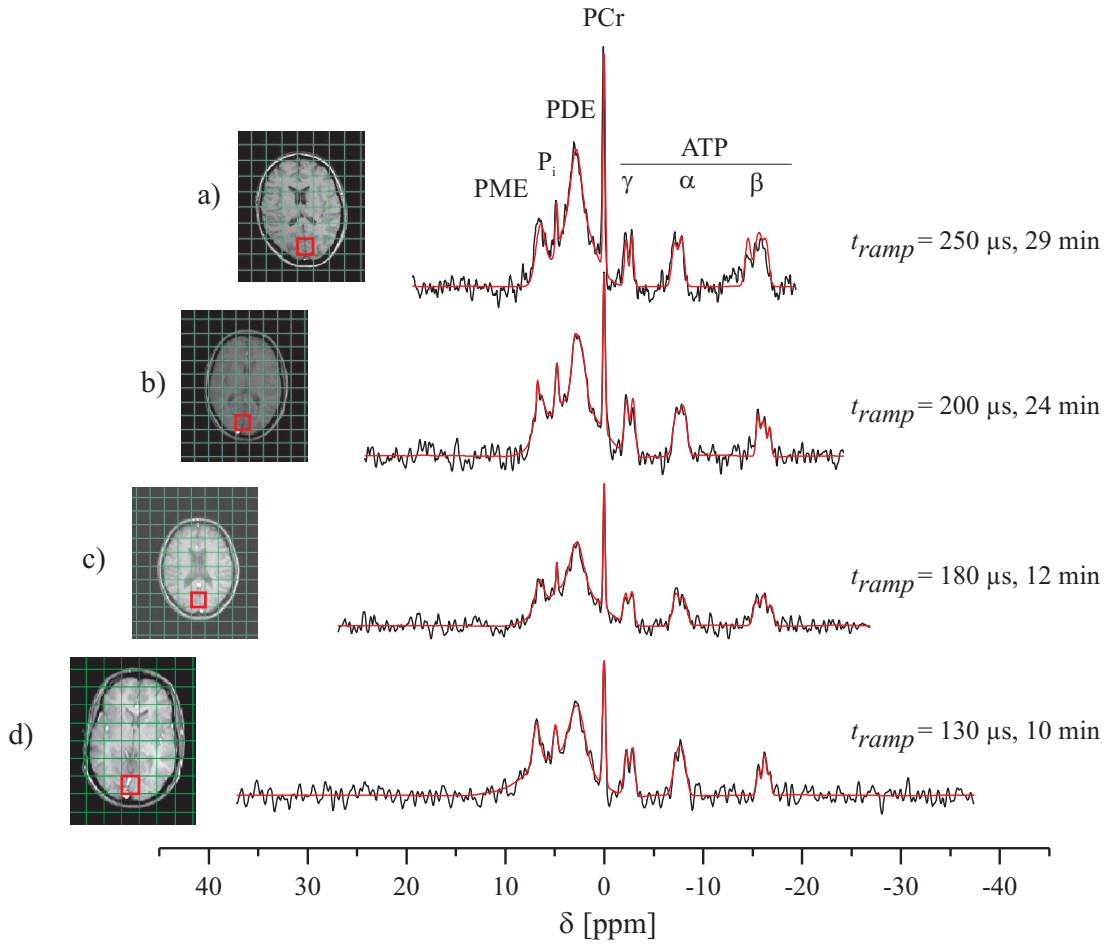


Abb. 3.15: Lokalisierte ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren (Voxel im visuellen Kortex) von vier Probanden, gemessen mit den Sequenzvarianten $t_{\text{ramp}} = 130, 180, 200$ und $250 \mu\text{s}$ bei einer Gesamtmesszeit von 10 min - 29 min. Daten-Nachbehandlung: Zerofilling auf 16×16 Punkte, 6 Hz Linienverbreiterung (Gauss-Apodisierung), Baseline-Korrektur. Die Voxelposition ist in den transversalen MR-Bildern eingezeichnet (Voxelgröße = $(50 \times 50 \times 40) \text{ mm}^3 = 100 \text{ ml}$; interpoliert = 25 ml). Der spektrale Fit (*jMRUI*) ist in Rot den Spektren überlagert. Weitere Messparameter: a) $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$, $\Delta\nu = 1,0 \text{ kHz}$, $T_{\text{tot}} = 29 \text{ min}$; b) $t_{\text{ramp}} = 200 \mu\text{s}$, $\Delta\nu = 1,25 \text{ kHz}$, $T_{\text{tot}} = 24 \text{ min}$; c) $t_{\text{ramp}} = 180 \mu\text{s}$, $\Delta\nu = 1,39 \text{ kHz}$, $T_{\text{tot}} = 12 \text{ min}$; d) $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$, $\Delta\nu = 1,92 \text{ kHz}$, $T_{\text{tot}} = 10 \text{ min}$; weitere Messparameter, siehe Text.

zulässt: gezeigt ist der spektrale Fit (rot) und das flache Residuum (schwarz) des Spektrums.

Abbildung 3.15 zeigt *In-vivo*-Spektren, die mit den anderen Sequenztypen ($t_{\text{ramp}} = 130, 180, 200$ und $250 \mu\text{s}$) bei vier Probanden aufgenommen wurden. Alle Spektren stammen aus einem im visuellen Kortex lokalisierten Voxel, welches in den transversalen MR-Bildern dargestellt ist. Die spektrale Breite der verschiedenen Sequenzvarianten variierte gemäß Tab. 2.1.

	<i>coefficients of variance, CV [%]</i>			
Resonanz	$t_{ramp} = 130 \mu s$	$t_{ramp} = 180 \mu s$	$t_{ramp} = 200 \mu s$	$t_{ramp} = 250 \mu s$
PME	6	7	6	6
P_i	12	10	7	12
PDE	5	5	4	13
PCr	3	2	2	2
γ -ATP	3	4	3	5
α -ATP	3	3	3	4
β -ATP	4	3	3	3

Tab. 3.4: *Coefficients of variance* (Kap. 2.3.2) der spektralen *jMRUI*-Fits in Abb. 3.15 für die verschiedenen ^{31}P -Resonanzen *in vivo* als Funktion von t_{ramp} .

Das Voxelvolumen wurde in allen Messungen mit 100 ml konstant gehalten ($\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $\text{Voxelgröße} = (50 \times 50 \times 40) \text{ mm}^3$) während die Gesamtmesszeit zwischen 10 min und 29 min variierte. Messparameter im einzelnen: Abb. 3.15 a): $t_{ramp} = 250 \mu s$, $\Delta\nu = 1,0 \text{ kHz}$, $T_R = 280 \text{ ms}$, $T_{tot} = 29 \text{ min}$, $nav = 788$, $\alpha = 23^\circ$; Abb. 3.15 b): $t_{ramp} = 200 \mu s$, $\Delta\nu = 1,25 \text{ kHz}$, $T_R = 240 \text{ ms}$, $T_{tot} = 24 \text{ min}$, $nav = 452$, $\alpha = 30^\circ$; Abb. 3.15 c): $t_{ramp} = 180 \mu s$, $\Delta\nu = 1,39 \text{ kHz}$, $T_R = 220 \text{ ms}$, $T_{tot} = 12 \text{ min}$, $nav = 410$, $\alpha = 21^\circ$; Abb. 3.15 d): $t_{ramp} = 130 \mu s$, $\Delta\nu = 1,92 \text{ kHz}$, $T_R = 160 \text{ ms}$, $T_{tot} = 10 \text{ min}$, $nav = 470$, $\alpha = 19^\circ$. Die Nachbearbeitung der Daten beinhaltete ein Zerofilling der k -Raum-Daten auf eine Matrix mit 16×16 Punkten (interpolierte Voxelgröße $= (25 \times 25 \times 40) \text{ mm}^3 = 25 \text{ ml}$), Apodisierung mit einem Gauss-Filter entsprechend einer Linienverbreiterung von 6 Hz und Baseline-Korrektur.

Abbildung 3.15 demonstriert zusammen mit Abb. 3.14 die *In-vivo*-Anwendbarkeit aller ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenztypen mit $t_{ramp} = 130 - 250 \mu s$. Die Sensitivität der Spektren in Abb. 3.15 unterscheidet sich jedoch erheblich. Die Auswertung von Spektrum 3.15 b) ($t_{ramp} = 200 \mu s$) und d) ($t_{ramp} = 130 \mu s$) ergibt ein um den Faktor 1,25 reduziertes SNR der PCr-Resonanz bei der Messung mit kurzer Gradientenanstiegszeit. Letztere wurde jedoch in einer 2,4-fach kürzeren Zeit durchgeführt, so dass insgesamt eine um den Faktor 1,24 *erhöhte* Sensitivität der Sequenz mit $t_{ramp} = 130 \mu s$ im Vergleich zur Sequenz mit $t_{ramp} = 200 \mu s$ resultiert. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Phantom-Experimente (Kap. 3.3), bei denen ein Anstieg der Sensitivität der Sequenz mit $t_{ramp} = 130 \mu s$ um den Faktor 1,2 beobachtet wurde.

Die gute Qualität aller in Abb. 3.15 dargestellten Spektren erlaubt mit der bereits in Kap. 2.3.2 ausführlich erläuterten *prior-knowledge*-Information eine problemlose Quantifizierung der Daten mit *jMRUI*. Tabelle 3.4 fasst die *coefficients of variance* (Kap. 2.3.2) für die verschiedenen Resonanzen zusammen. Insgesamt ist die Unsicherheit des Fits vor allem bei PCr und den ATP-Resonanzen erstaunlich gering. Signale, die mit dem Band unspezifischer ^{31}P -Resonanzen im Bereich $> 0 \text{ ppm}$ überlappen, lassen sich

erwartungsgemäß weniger genau quantifizieren. Die Qualität des Fits in Abhängigkeit von t_{ramp} zeigt dabei keinen klaren Trend – lediglich für $t_{\text{ramp}} = 250 \mu\text{s}$ zeigen sich etwas größere Unsicherheiten bei diesen Resonanzen.

Anhand der chemischen Verschiebung von P_i relativ zu PCr kann der pH-Wert im Gehirn nicht-invasiv bestimmt werden [37; 38]. Der pH-Wert, ermittelt aus den Spektren in Abb. 3.15, betrug dabei $7,02 \pm 0,03$ was im Bereich der in der Literatur publizierten Werte liegt [43; 80].

Abbildung 3.16 zeigt weitere Messergebnisse zur spektroskopischen Bildgebung mit ^{31}P -EPSI *in vivo* in Form einer spektralen Karte und metabolischen Bildern von fünf endogenen Metaboliten. Messparameter waren: $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$ ($\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $\text{Voxelgröße} = (40 \times 40 \times 40) \text{ mm}^3 = 64 \text{ ml}$), $T_{\text{tot}} = 26 \text{ min}$, $_{\text{nav}} = 1100$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 20^\circ$. Die ^{31}P -EPSI-Matrix wurde auf ein 16×16 -Gitter interpoliert ($\text{Voxelvolumen} = 16 \text{ ml}$). Abbildung 3.16 a) zeigt ein transversales MR-Bild, überlagert mit einer spektralen Karte aus 80 lokalisierten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren. Ein Spektrum aus der Insel-Region ist in Abb. 3.16 b) vergrößert dargestellt. Durch Integration der Signale über einen engen Frequenzbereich können mit Hilfe von *SiTools* metabolische Bilder der einzelnen Resonanzen berechnet werden. Abbildung 3.16 c) zeigt die räumliche Intensitätsverteilung für PDE, PCr, P_i , PME (Integration jeweils $\pm 2 \text{ ppm}$) und ATP (Integration von -1 ppm bis -18 ppm) zusammen mit der Kontur des Schädels (rot). Obwohl die räumliche Auflösung wie bei allen ^{31}P -MRS-Methoden bei 1,5 T nur sehr grob ist, lassen sich die Ventrikel des Gehirns erkennen. Das metabolische PCr-Bild zeigt starke laterale Signale in der Region des Schläfen-Lappens; Grund: Die angeschnittenen Voxel in diesem Bereich erfassen auch Teile des *Musculus temporalis* (Unterkiefer-Muskel). Da die PCr-Konzentration im Skelettmuskel etwa 7,5 mal so groß ist wie in grauer und weißer Hirnsubstanz [43] erscheinen die äußeren Randbereiche des PCr-Bildes in ihrer Intensität überhöht.

Minimale Messzeit *in vivo*

Die *In-vivo*-Konzentration der ^{31}P -Metaboliten im Gehirn liegt deutlich unter der Konzentration in den hier verwendeten Modelllösungen (Kap. 1.4, 2.1.2). So ist die Konzentration von PCr und ATP *in vivo* etwa 3-4 mMol [43; 44], während in den Phantomen das 6-15-fache davon enthalten ist. Entsprechend länger sollte demnach auch die minimal notwendige Messzeit *in vivo* sein (eine 15-fach geringere Konzentration kann rein theoretisch durch eine 225-fach längere Messzeit kompensiert werden).

Abbildung 3.17 zeigt lokalisierte ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren (visueller Kortex) zweier Probanden, aufgenommen mit unterschiedlicher Gesamtmeszeit. Die Spektren sind mit unterschiedlicher Skala an der Ordinate und ohne Baseline-Korrektur aufgetragen. Alle Messungen wurden mit einem Voxelvolumen von 100 ml ($\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) durchgeführt und der Shim lag bei 19 Hz bzw. 20 Hz Linienbreite. Die Spektren 3.17 a) - c) wurden mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$ und einer Gesamtmeszeit von 36 min (a),

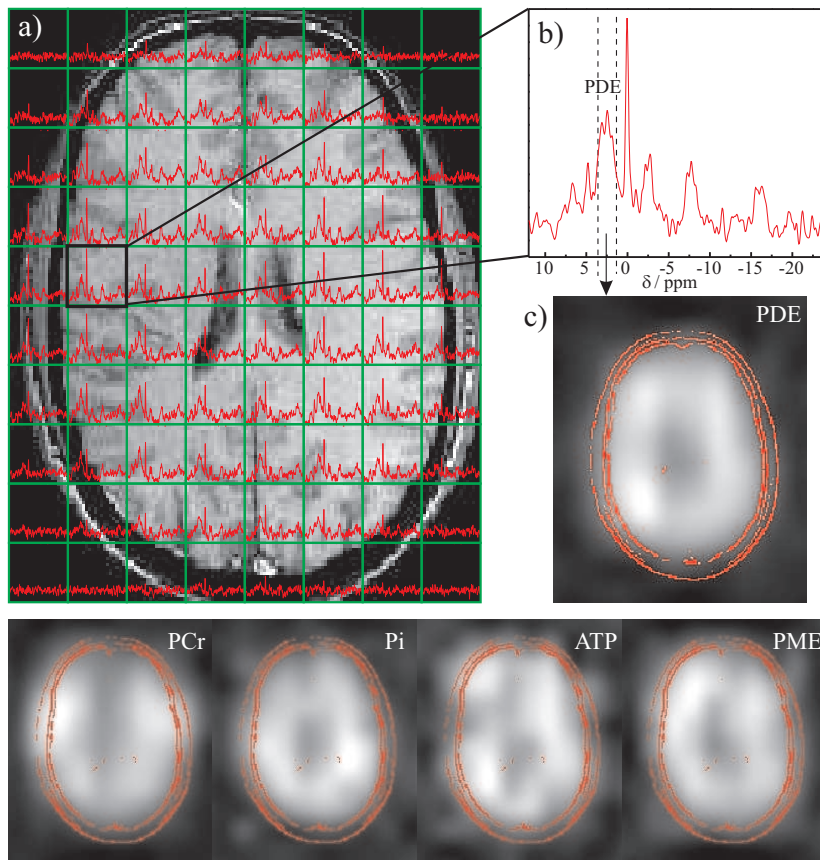


Abb. 3.16: a) Spektrale Karte aus 80 lokalisierten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren, überlagert dem transversalen MR-Bild. b) Vergrößertes Spektrum aus der Inselregion. c) Spektroskopische Bilder der Intensitätsverteilung zerebraler ^{31}P -Resonanzen. Messparameter: $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{Voxelgröße} = (40 \times 40 \times 40) \text{ mm}^3 = 64 \text{ ml}$, $T_{\text{tot}} = 26 \text{ min}$.

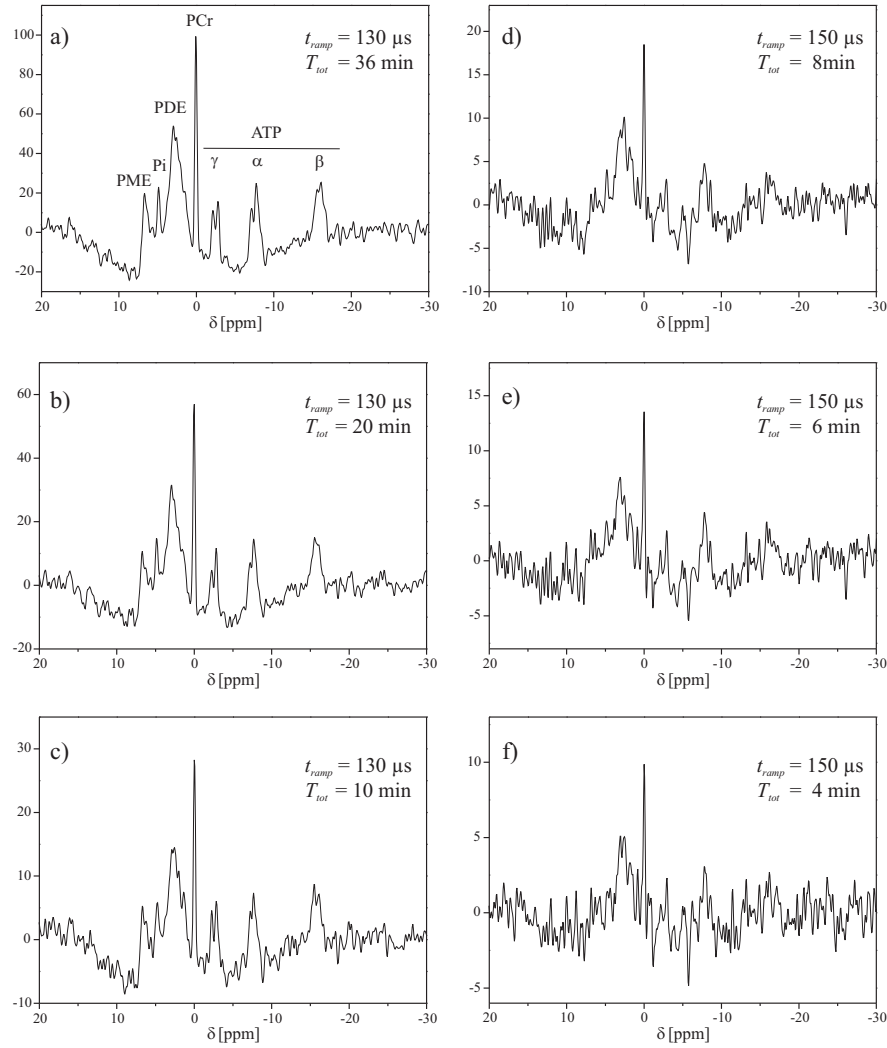


Abb. 3.17: Lokalisierte ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren zweier Probanden (Voxelgröße = $(50 \times 50 \times 40) \text{ mm}^3 = 100 \text{ ml}$) mit verschiedener Gesamtmesszeit (Spektren sind mit unterschiedlicher Skala aufgetragen). a) - c) $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$ mit $T_{\text{tot}} = 36 \text{ min}$ (a), 20 min (b), 10 min (c); d) - f) $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$ mit $T_{\text{tot}} = 8 \text{ min}$ (d), 6 min (e), 4 min (f)

20 min (b) und 10 min (c) aufgenommen ($T_R = 160 \text{ ms}$, $\alpha = 19^\circ$). Das gute SNR bei $T_{\text{tot}} = 36 \text{ min}$ nimmt zu kürzeren Messzeiten zwar ab, aber selbst bei einer Gesamtmesszeit von 10 min sind die Multipllettstrukturen der ATP-Resonanzen noch auflösbar und eine Quantifizierung ist problemlos möglich. Die Qualität der Spektren nimmt bei noch kürzeren Messzeiten jedoch rapide ab. Abbildung 3.17 d) - f) zeigt Spektren mit einer Gesamtmessdauer von nur noch 8 min (d), 6 min (e) und 4 min (f) ($t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\alpha = 20^\circ$). In Spektrum 3.17 d) sind schon nicht mehr alle Metabolitresonanzen erkennbar. Schließlich ist bei $T_{\text{tot}} = 6 \text{ min}$ und 4 min eine valide Quantifizierung

mit *jMRUI* nicht mehr möglich. Allein das Singulett von PCr besitzt noch genügend Intensität, um sich vom Rauschen deutlich abzugrenzen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen darauf hin, dass bei der typischen Voxelgröße von 100 ml von ^{31}P bei 1,5 T, die Messdauer von etwa 10 min als untere Schranke für ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI *in vivo* anzusehen ist. Die mit den Sequenztypen mit $t_{\text{ramp}} = 130$ und $150\ \mu\text{s}$ gewonnenen Spektren lassen sich noch relativ zuverlässig auswerten (Tab. 3.4). Bei einer mindestens 6-fach kleineren Konzentration als bei Phantommessungen ist diese minimale *In-vivo*-Messzeit mit einer Gesamtmesszeit von nur 17 s bei Phantomexperimenten vergleichbar.

Reproduzierbarkeit

Ähnlich wie bei den Phantommessungen stellt sich auch bei den *In-vivo*-Anwendungen die Frage der Reproduzierbarkeit der Spektren. Bei unterschiedlichen Wiederholungsmessungen mit einer Gesamtmessdauer jeder Einzelmessung von 12 min wurde im Mittel eine Standardabweichung von 6 - 7 % ermittelt. Diese gemittelte Standardabweichung kann als Fehlerbalken für *In-vivo*-Messungen benutzt werden und liegt im Rahmen der üblichen Werte für Standard- ^{31}P -CSI Untersuchungen.

Zusammengefasst zeigt sich bei *In-vivo*-Anwendungen eine ähnliche Sensitivitätscharakteristik der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen wie bei den Phantomtests. Neben der optimalen Signalstärke muss jedoch auch das Wohlbefinden der Probanden berücksichtigt werden: Sequenzen mit schnellen Gradientenanstiegszeiten erzeugen eine erhebliche Geräuschbelastung. Hier stellt die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 150\ \mu\text{s}$ einen guten Kompromiss zwischen Sensitivität, spektraler Breite und Auflösung sowie Lärmpegel dar.

3.4.3 ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messungen am Herzen des Menschen *in vivo*

^{31}P -MRS wird am Herzen zur Diagnostik von metabolischen Veränderungen nach Infarkten oder zur Untersuchung von Patienten mit unterschiedlichsten kardiologischen Krankheitsbildern eingesetzt. Dabei wird in der Regel die CSI-Technik angewendet (z.B. [81; 82]). Hauptschwierigkeit sind dabei die ständig wechselnden Gewebetypen in Herznähe. Die daraus resultierenden Suszeptibilitätssprünge erschweren die Messungen und machen einen Shim nahezu unmöglich. ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI eignet sich potentiell besonders gut zur Untersuchung des menschlichen Herzens *in vivo*. Aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung sollten Bewegungsartefakte vermindert werden. Während ^1H -EPSI-Methoden bereits am menschlichen Herzen zum Einsatz kamen [13; 83], gibt es keine Berichte zu kardialen ^{31}P -EPSI.

Eine gängige Methode, den Einfluss des Herzschlages bei MR-Untersuchungen zu reduzieren ist die Synchronisation der Messung mit dem Elektrokardiogramm-(EKG)-Signal. Der Herzzyklus setzt sich dabei aus vier Aktionsphasen zusammen: Die Anspannungs-

und Auswurfphase der Systole und die Entspannungs- und Füllungsphase der Diastole. Während der Diastole ist das Herz am wenigsten in Bewegung, da es in dieser Phase lediglich zu einem passiven Füllen der Herzkammer kommt. Ziel ist es, die MRS-Signale während dieser Zeit aufzunehmen. Zu Beginn der Kontraktion des Herzens zeigt das EKG-Signal den größten Ausschlag (*R*-Zacke). Deren Signal kann als Trigger für die MR-Messung benutzt werden. Der verwendete MR-Tomograph erlaubt diese EKG-Triggerung. Dabei erfolgt der Start der Messung verzögert nach der *R*-Zacke, um die Phase der Diastole für die Daten-Akquirierung zu nutzen. Die Verzögerungszeit wurde nach [81] mit 100 ms festgelegt.

Jeder Herzzyklus dauert in der Regel weniger als 1 s, so dass selbst mit der schnellsten ^{31}P -EPSI-Sequenz keine vollständige Kodierung einer Matrix innerhalb dieser Zeit möglich ist. Aus diesem Grund wurde die bereits am Gehirn eingesetzte Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$ so umprogrammiert, dass pro Herzzyklus nur eine *k*-Raum-Zeile (also nur ein Phasenkodierschritt) kodiert und gemessen wird (Auslesezeit = 154 ms). Für die Aufnahme einer kompletten ^{31}P -EPSI-Matrix sind daher 8 Triggersignale und somit 8 Herzzyklen notwendig. Die effektive Repetitionszeit ist dabei gegeben durch die aktuelle Herzfrequenz des Probanden.

Um das Problem des schlechten Shims etwas besser in den Griff zu bekommen, wurde die in Kap. 2.2.2 erläuterte schichtselektive Shim-Sequenz um insgesamt 6 variabel positionierbare Schichten mit Signalsättigung erweitert, um Signalbeiträge aus dem umliegenden Gewebe zu minimieren.

Trotz aller Bemühungen waren erste Testmessungen der neuen ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI Herz-Sequenz an Probanden nicht erfolgreich. Insgesamt wurden drei Probandenmessungen mit der von Siemens bereitgestellten ^1H -/ ^{31}P -Oberflächenspule (Herz-Leber-Spule) durchgeführt. Der Proband wurde in Bauchlage so positioniert, dass eine optimale Ausleuchtung der Herz-Region gewährleistet war und Atemartefakte minimiert wurden. Die schnell oszillierenden Auslesegradienten verursachten trotz der Verwendung MR-tauglicher EKG-Ausstattung eine Rückkopplung in den Leitungen zur Ableitung des EKG-Signals. Dadurch kam es häufig zu einer Eigen-Triggerung der Sequenz, wodurch die Bewegungsartefakte eher noch verschlimmert wurden. Bei einer Gesamtmesszeit von 23 min und der Voxelgröße $= (40 \times 40 \times 40) \text{ mm}^3$ war das Ergebnis nur verrauschte Spektren ohne sichtbare Resonanzen.

Eine *schnelle* Implementierung der Sequenz für Messungen mit einer ^{31}P -Oberflächenspule war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Die Tests für die Anwendung mit einer Volumenspule lassen sich nicht direkt übertragen. Als Resumé ist daher festzuhalten, dass ^{31}P -EPSI am Herzen des Menschen möglich sein sollten. Dies erfordert jedoch noch erheblichen Entwicklungsaufwand zur Anpassung an die EKG-Triggerung und an die Oberflächenspule.

3.5 Biomedizinische Anwendung: funktionelle ^{31}P -EPSI

Single-Voxel-Techniken zur volumenselektiven MRS wie PRESS (*point resolved spectroscopy* [84]) und STEAM (*stimulated echo acquisition mode* [85; 86]), wie sie in der ^1H -MRS routinemäßig zum Einsatz kommen, sind in der ^{31}P -MRS nicht anwendbar. Zum einen führen die großen chemischen Verschiebungen der ^{31}P -Metaboliten zu einem starken Schichtversatz in alle drei Raumrichtungen und damit zu einer ungenauen Lokalisierung. Zum anderen sind die T_2 -Zeiten zu kurz für diese Spin-Echo-Techniken. Um eine Lokalisierung für ^{31}P zu erhalten, müssen Phasenkodier-Techniken wie CSI benutzt werden. Dies führt jedoch zu langen Messzeiten und unzureichender zeitlicher Auflösung.

Mit Hilfe von funktionellen MRS-Studien (fMRS) wird schon seit längerem die metabolische Antwort des Gehirns auf verschiedene Stimuli untersucht (z.B. [87; 88; 89; 90; 91]. Hier kommen vor allem die Single-Voxel-Techniken der ^1H -MRS zum Einsatz, welche aufgrund ihrer hohen Zeitauflösung die biochemischen Vorgänge nicht nur während lang andauernden Reizen untersuchen können, sondern auch die Möglichkeit bieten, solche Veränderungen auf sehr kurzen Zeitskalen zu beobachten [91]. Da man davon ausgeht, dass der Metabolismus des Gehirns extrem schnell abläuft, ist vor allem die funktionelle Untersuchung des zerebralen Energiestoffwechsels in den ersten Sekunden nach Einsetzen eines Stimulus von besonderem Interesse. Die Untersuchung der energiereichen Phosphate mit Hilfe der *In-vivo*- ^{31}P -MRS wäre hierfür die Methode der Wahl und könnte neue Erkenntnisse über die Funktionsweise des Gehirns liefern.

Mit ^{31}P -fMRS war es bisher bestenfalls möglich, die Reaktion des Gehirns auf Stimuli der Länge einiger Minuten zu untersuchen (z.B. [92; 93; 94]). Um die zeitliche Auflösung zu verbessern, wurde in einigen Studien mit FID-Sequenzen und ungenauer Lokalisierung mittels kleiner Oberflächenspulen gearbeitet [95; 96]. Das tatsächliche Messvolumen ist lediglich durch die Ausleuchtung der Oberflächenspule gegeben, welche prinzipiell nicht exakt definiert werden kann. Aus diesem Grund wurde in letzter Zeit der Ruf nach schnellen spektroskopischen Bildgebungstechniken für ^{31}P -Metaboliten immer lauter [97] – vor allem vor dem Hintergrund der inzwischen besser zugänglichen höheren Feldstärken von 3 T und 7 T.

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI ist gut geeignet, um die beiden Hauptprobleme der funktionellen ^{31}P -MRS in den Griff zu bekommen. Es liefert im Vergleich zu anderen ^{31}P -MRS-Techniken eine hohe zeitliche Auflösung (1,2 s für den Sequenztyp mit $t_{\text{ramp}} = 110 \mu\text{s}$) bei einer genauen Lokalisierung. Diesen Vorteilen steht jedoch die im Vergleich zu CSI verminderte Sensitivität gegenüber.

Im Folgenden wird die erstmalige Durchführung einer funktionellen ^{31}P -EPSI (fEPSI) Studie am Gehirn des Menschen *in vivo* beschrieben. Bei dieser Untersuchung wurde orts aufgelöst im visuellen Zentrum die metabolische Antwort auf einen visuellen Reiz mit einer zeitlichen Auflösung von 6 s untersucht. Während in Kap. 3.5.1 zunächst der Energie-Metabolismus des menschlichen Gehirns beschrieben wird und die bisher

wichtigsten fMRS Studien zusammengefasst werden, beschäftigen sich Kap. 3.5.2, 3.5.3 und 3.5.4 mit der Implementierung eines geeigneten Paradigmas und geeigneter Auswertemethoden. Die Ergebnisse der fEPSI-Studie werden anschließend in Kap. 3.5.5 diskutiert.

3.5.1 Der Energie-Metabolismus des Gehirns des Menschen

Das Gehirn besitzt im Vergleich zu anderen Organen (Organsystemen) einen extrem hohen Energiebedarf. In einem erwachsenen Menschen entspricht das Gehirn im Schnitt 2% des gesamten Körpergewichts, fordert jedoch ca. 20 % des kompletten Ruhe-Energieumsatzes [96; 98]. In den letzten Jahren war die Untersuchung des Gehirn-Metabolismus einer der Forschungsschwerpunkte moderner Neurowissenschaften. Nicht-invasive Bildgebungstechniken wie MRT und PET (*Positronen-Emissions-Tomographie*) sind dabei die beiden wichtigsten Untersuchungsmethoden. Obwohl sich unser Wissen über die Funktionsweise des Gehirns in letzter Zeit rapide erweitert hat, bleibt vieles unvollständig und es bestehen kontroverse Auffassungen. Die Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivität und Energiebereitstellung bzw. -verbrauch sind hierbei ein wichtiges Forschungsthema.

Funktionelle Untersuchungsmethoden mit MRT als auch PET basieren auf Veränderungen des Glukosemetabolismus oder an daran gekoppelte physiologische Parameter wie Blutfluss und Blutvolumen. Nachdem in den letzten Jahren auch im Human-Bereich zunehmend Kernspintomographen mit hohen Magnetfeldern (3-7 T) zum Einsatz kommen, gewinnt auch die MRS zunehmend an Bedeutung. Während man bereits bei niedrigeren Feldern Metaboliten wie Kreatin (Cr), Cholin-haltige Verbindungen (Cho), N-Acetyl-Aspartat (NAA) und Laktat detektieren kann, ist man bei höheren Feldstärken nun in der Lage, mit ^1H -MRS wichtige Neurotransmitter wie z.B. Glutamat (Glu) und GABA (γ -Aminobuttersäure), sowie auch Glutamin (Gln) zu quantifizieren.

Neben der ^1H -MRS spielen aber auch die ^{13}C - und ^{31}P -Spektroskopie eine wichtige Rolle. Das nicht radioaktive, ^{13}C -Isotop (Spin 1/2) besitzt eine natürliche Häufigkeit von 1,1 %. Nach Infusion von mit ^{13}C markierter Glukose kann mittels ^{13}C -MRS die Aufnahmerate im Gehirn bestimmt werden [99]. Um die geringe Sensitivität des ^{13}C -Isotops zu erhöhen (Tab. 1.1), wurden eine Vielzahl von *single-quantum* [100] oder *multiple-quantum* [101] ^{13}C -NMR-Detektionsmethoden entwickelt, welche bereits auch mit ^1H -EPSI kombiniert wurden [102]. Im Gegensatz zur ^{13}C -MRS benötigt man bei der ^{31}P -MRS keine markierten Tracer sondern erhält unmittelbar Informationen über energiereiche Phosphate (ATP, PCr) und den Phospholipid-Metabolismus (PDE, PME).

Energiebereitstellung

Abbildung 3.18 zeigt schematisch den Aufbau des bioenergetischen Netzwerks im Gehirn [103], aufgespalten in einen Energie-verbrauchenden und einen Energie-produ-

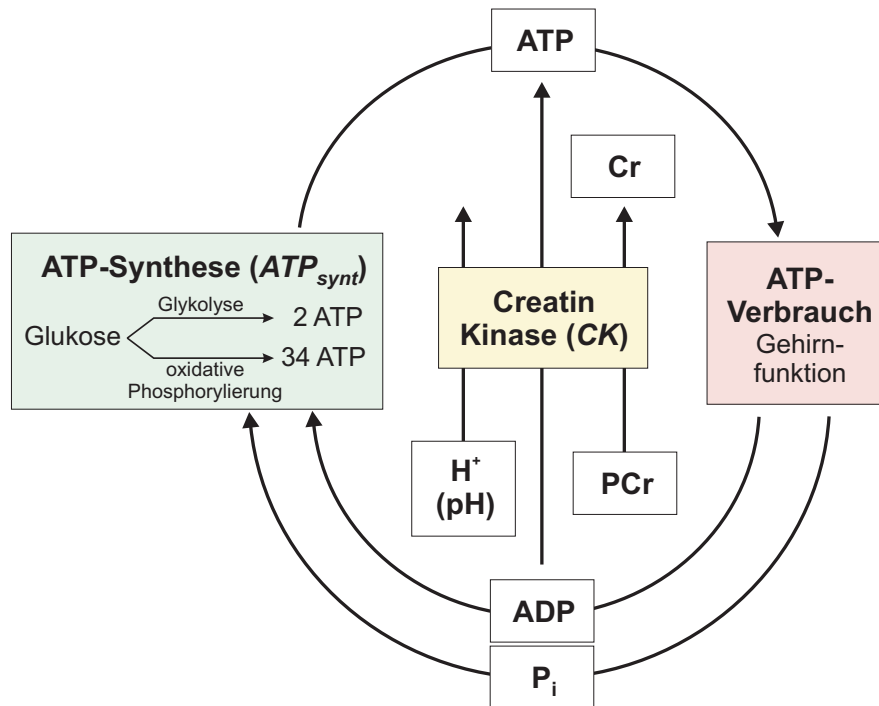


Abb. 3.18: Schematischer Aufbau des bioenergetischen Netzwerks des Gehirns [103], das Phosphat- und Glukose-Metabolismus verknüpft. ATP ist der Hauptenergieträger für alle Gehirnfunktionen. Die ATP-Konzentration wird über die Glykolyse und die oxidative Phosphorylierung (ATP_{synt}) und den Creatin-Kinase-Zyklus (CK) konstant gehalten.

zierenden Block. Energieträger für die Gehirnfunktionen ist dabei ATP. Neuronale Aktivität benötigt Energie und dazu wird ATP in ADP (Adenosin-Diphosphat) und anorganisches Phosphat aufgespalten:



Die Möglichkeiten für das Gehirn diese Energie in Form von ATP bereit zu stellen und dessen Reservoirs auch konstant zu halten, kann dabei in zwei Bereiche eingeteilt werden (Abb. 3.18) [103; 104]:

- zum einen über die ATP-Synthetisierung aus Glukose (ATP_{synt}): Glykolyse und oxidative Phosphorylierung (in den Mitochondrien)
- und zum anderen über den Creatin-Kinase-Zyklus (CK).

Während der CK-Zyklus als schneller Puffer im Falle eines spontanen ATP-Abfalls dient, erfolgt die ATP-Synthese (ATP_{synt}) in zwei Stoffwechselprozessen: *Glykolyse* und *oxidative Phosphorylierung* (verknüpft mit dem TCA-Zyklus (*tricarboxylic acid cycle*)). Glukose ist der Hauptbrennstoff des Gehirns. In den Gliazellen (Astrozyten) gibt es

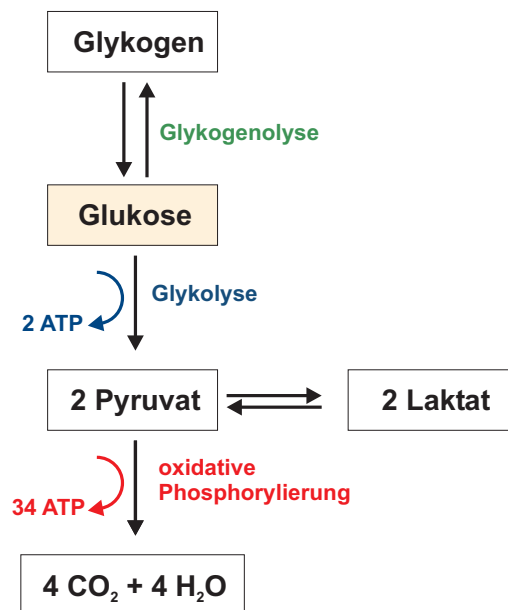


Abb. 3.19: Glukose-Metabolismus zur ATP-Synthese (ATP_{synt}) [96]. Bei der Glykolyse wird 1 Molekül Glukose zu 2 Moleküle Pyruvat umgewandelt, wobei 2 ATP gebildet werden. Die 2 Pyruvate können entweder zu Laktat umgewandelt werden oder sie werden über die oxidative Phosphorylierung zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, wodurch weitere 34 ATP aufgebaut werden können. Bei der Glykogenolyse wird aus dem Glycogenspeicher Glukose freigesetzt.

auch Glykogen-Speicher, die jedoch bei Ruhebedingung nur eine untergeordnete Rolle spielen [96; 98; 104; 105; 106]. Glykolyse und oxidative Phosphorylierung müssen als zusammenhängende Prozesse betrachtet werden (Abb. 3.19). Beide Prozesse erzeugen Energie in Form von ATP, wobei die oxidative Phosphorylierung weitaus effektiver ist als die Glykolyse: Bei letzterer wird zunächst 1 Molekül intrazelluläre Glukose in 2 Pyruvat-Moleküle umgewandelt, wobei 2 ATP gebildet werden. Die 2 Pyruvat können entweder zu Laktat umgewandelt werden oder sie werden über die oxidative Phosphorylierung zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, wodurch weitere 34 ATP frei werden. Gesamtbilanz: 1 Glukose \rightarrow 36 ATP.

Energieverbrauch

Etwa 80 % des Energieverbrauchs im Gehirn findet bei der Signalverarbeitung bzw. der Signalgenerierung statt [96]. Dabei werden im Durchschnitt $30 \mu\text{mol ATP/g/min}$ verbraucht, was in etwa dem ATP-Bedarf eines Beinmuskels beim Marathonlauf entspricht [107]. Den Hauptenergiebedarf erfordert hierbei der Glutamin-Glutamat-Neurotransmitter-Zyklus (Abb. 3.20). Bei der neuronalen Aktivität provozieren die das pre-synaptische Neuron erreichenden Aktionspotentiale eine Glutamat-Ausschüttung in den synaptischen Spalt, wo es von den postsynaptischen Glutamat-Rezeptoren detektiert

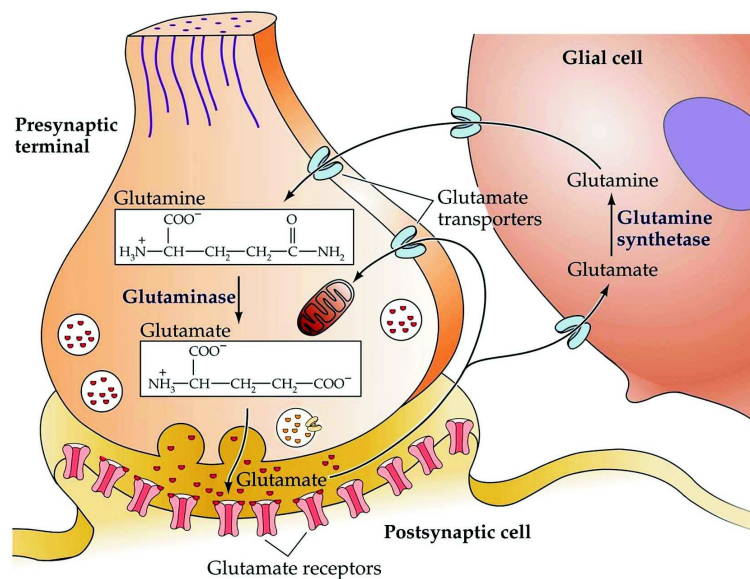


Abb. 3.20: Schema des Glutamin-Glutamat-Zyklus der Neuronen und der Gliazellen (siehe Text). Grafik: www.uni-magdeburg.de

und dadurch das „Signal“ weiter gegeben wird. Das im synaptischen Spalt verbleibende Glutamat wird von den benachbarten Gliazellen durch einen Na^+ gekoppelten Transporter aufgenommen und dort in Glutamin umgewandelt. Das Glutamin diffundiert dann wieder zurück in das Neuron, wo es in Glutamat umgewandelt wird - bereit für eine erneute Ausschüttung in den synaptischen Spalt (Abb. 3.20).

Eine wichtige Konsequenz ist, dass die neuronale Feuerrate direkt quantitativ mit der Aufnahmerate von extrazellulärem Glutamat durch die Astrozyten verknüpft ist. Einen nicht zu vernachlässigenden Beitrag zum Glutamin-Glutamat-Zyklus liefert hierbei der sehr wichtige Neurotransmitter GABA, der ähnlich wie Glutamat ebenfalls von den Astrozyten aufgenommen und dort zunächst in Glutamat und später dann in Glutamin umgewandelt wird. Dabei macht der Fluss zwischen GABA und Glutamin etwa 10 - 20 % des Glutamat-Neurotransmitter-Zyklus aus [108].

Diesem Modell zu Folge wird Energie sowohl in den Astrozyten als auch in den Neuronen verbraucht und zwar in Abhängigkeit von der Ausschüttung/Aufnahme von Neurotransmittern. Die exakten metabolischen Abläufe sind noch immer nicht vollständig geklärt. Neueste Erkenntnisse stärken die Bedeutung der Astrozyten (Abb. 3.21). Die benötigte Energie scheint dort ausschließlich durch Glykolyse gewonnen zu werden: Die Aufnahme des Glutamats aus dem synaptischen Spalt sowie die nachfolgende Umwandlung in Glutamin benötigt jeweils ein ATP. Da die Glykolyse eben genau zwei ATP pro Molekül Glukose liefert, bedeutet das, dass im Glutamat-Glutamin-Zyklus der Astrozyten jedes Mol Glutamat die Glykolyse von genau einem Mol Glukose erfordert. Experimentelle ^{13}C -MRS-Daten scheinen dies zu bestätigen [105; 108]: Es besteht

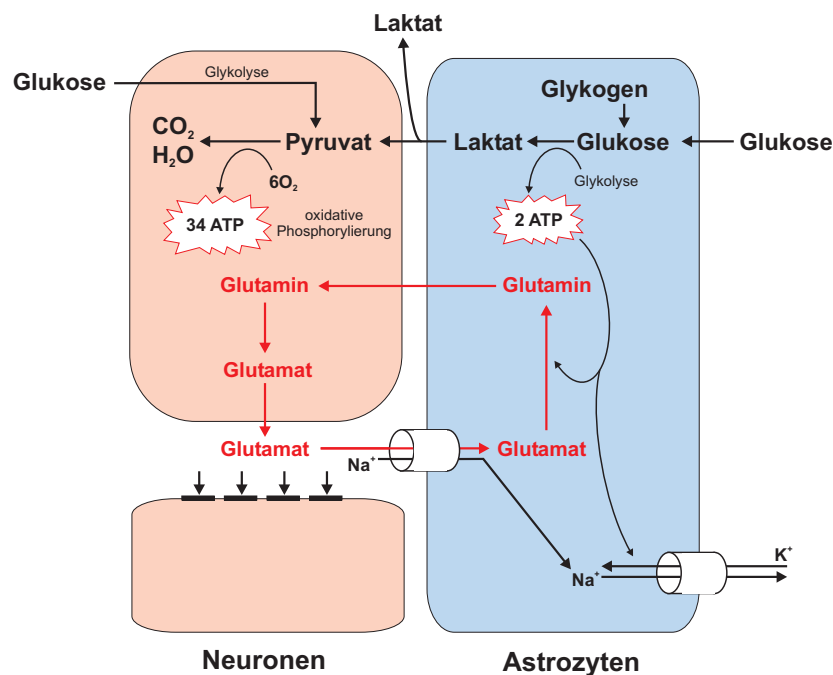


Abb. 3.21: Glutamat-Zyklus zwischen Neuronen und Astrozyten [96]. Die Hauptenergiegewinnung findet in den Neuronen mittels oxidativer Phosphorylierung statt. Wichtig ist auch die Rolle der Glykolyse in den Astrozyten: Ein spezieller Laktat-Transport in die Neuronen könnte Laktat neben Glukose zu einem wichtigen Energiesubstrat in den Neuronen machen.

ein nahezu 1:1-Zusammenhang zwischen der neuronalen Glukose-Oxidations-Rate und dem Glutamat-Glutamin-Zyklus. Dies deutet darauf hin, dass der primäre Energieumwandlungsprozess im Kortex direkt proportional zur Glutamat-Ausschüttung ist. Was dabei mit dem bei der Glykolyse gebildeten Laktat geschieht, ist immer noch nicht genau geklärt. Es wird vermutet, dass zumindest ein Teil dieses Laktats über einen besonderen Laktat-Transportmechanismus (*lactate shuttle*) in die Neuronen gelangt, wo es als „Energiesubstrat“ benutzt wird, indem es zunächst in Pyruvat umgewandelt und danach der oxidativen Phosphorylierung zugeführt wird [96; 98; 104] (Abb. 3.19).

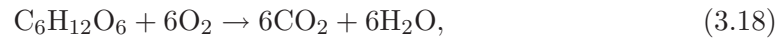
Unter normalen physiologischen Bedingungen wird die durchschnittliche Ruheaktivität des menschlichen Gehirns zu über 90 % durch die oxidative Phosphorylierung von Glukose gewährleistet [96; 98; 107; 109]. Die Annahme, dass im Ruhezustand Glukose der Hauptbrennstoff des Gehirns ist, wird generell akzeptiert und würde ein Verhältnis von Glykolyse zu TCA-Zyklus-Fluss von 1:2 bedeuten (jedes Mol Glukose wird in 2 Mol Pyruvat umgewandelt, was dann der oxidativen Phosphorylierung zugeführt wird (Abb. 3.19)). Experimentelle Untersuchungen stützen diese Annahme recht gut und finden ein Verhältnis von Glykolyse zu TCA-Zyklus-Fluss von $0,46 \pm 0,12$ [110]. Da man, wie oben diskutiert, davon ausgeht, dass die Glukose-Aufnahme und -Umwandlung in Laktat durch Glykolyse im Wesentlichen nur in den Astrozyten stattfindet, wohingegen der zerebrale Sauerstoffverbrauch und damit die oxidative Phosphorylation vorwiegend

in den Neuronen erfolgt, führt dies zu der Schlussfolgerung, dass der Hauptteil von Energieproduktion und -verbrauch in den Neuronen stattfindet [96; 107; 109].

Gesteigerte neuronale Aktivität

Alle diese Betrachtungen gelten in erster Linie für das Gehirn im Ruhezustand. Eine völlig neue Situation ergibt sich jedoch bei gesteigerter neuronaler Aktivität. Hier ist der Metabolismus des Gehirns nur in Ansätzen geklärt.

Die vollständige Oxidation von Glukose zu Kohlendioxid und Wasser,



erfordert, dass der metabolische Sauerstoff-Verbrauch (O_2 -consumption-rate, $\text{CMR}(\text{O}_2)$) sechsmal so hoch ist wie der Glukose-Verbrauch (Glk -consumption-rate, $\text{CMR}(\text{Glk})$). Diese beiden Größen können mit Hilfe von PET und ^{13}C -MRS lokal bestimmt werden. Ihr Verhältnis, der *oxygen-to-glucose index* (OGI),

$$\text{OGI} = \frac{\text{CMR}(\text{O}_2)}{\text{CMR}(\text{Glk})}, \quad (3.19)$$

sollte im Idealfall $\text{OGI} = 6$ ergeben. Der OGI ist damit auch ein indirektes Maß für das Verhältnis von Glykolyse zu oxidativer Phosphorylierung [96]. Er kann demnach unter den Wert von 6 fallen, wenn bei neuronaler Aktivität die Glykolyse stärker ansteigt als die oxidative Phosphorylierung. Aufgrund des oben erwähnten Laktat-Austausches zwischen Astrozyten und Neuronen erwartet man jedoch selbst in Ruhebedingung einen geringeren OGI-Wert als 6, da womöglich Laktat selbst als Energiesubstrat verwendet werden kann. Zahlreiche Studien, bei denen mit Hilfe von PET und MRS $\text{CMR}(\text{O}_2)$ als auch $\text{CMR}(\text{Glk})$ gemessen wurde, führen in Ruhebedingung zu einem übereinstimmenden OGI-Wert von 5,5.

Die genaue Ursache für die Diskrepanz von etwa 10 % zum idealen Wert von 6 ist jedoch noch ungeklärt, zumal sie unter neuronaler Stimulation noch größer zu werden scheint: Fox et al. fanden in PET-Studien eine nahezu völlige Entkopplung von $\text{CMR}(\text{O}_2)$ und $\text{CMR}(\text{Glk})$. Unter visueller Stimulation stieg der zerebrale Blutfluss (CBF) sowie $\text{CMR}(\text{Glk})$ zwar um etwa 50 % an, die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs $\text{CMR}(\text{O}_2)$ fiel mit nur 5 % jedoch deutlich geringer aus, was zu einem extrem geringen OGI führte [111; 112]. Auf der Basis ihrer Resultate kamen sie zu dem Schluss, dass die bei neuronaler Aktivität zusätzlich benötigte Energie in erster Linie über Glykolyse und nicht über oxidative Phosphorylierung gewonnen wird. Dies führte dann weiter zu der Hypothese, dass die gesteigerte Gehirnaktivität relativ zum hohen Ruheenergiebedarf gesehen nur sehr wenig zusätzliche Energie benötigt [96]. Die starke Entkopplung von $\text{CMR}(\text{O}_2)$ und $\text{CMR}(\text{Glk})$ in den Experimenten von Fox et al. stehen jedoch teilweise im Widerspruch zu anderen PET und ^{13}C -MRS-Studien, welche eine große Variation

der OGI-Werte unter neuronaler Stimulation zeigen. Die Werte reichen von einem nahezu perfekten 1:1-Verhältnis zwischen dem Anstieg von $\text{CMR}(\text{O}_2)$ und $\text{CMR}(\text{Glk})$ bis hin zu einem hohen Maß an Entkopplung der Anstiege [105; 106; 108].

Es scheint sich jedoch abzuzeichnen, dass die Art der Stimulation einen Einfluss auf den OGI-Wert hat. Komplexe Stimuli führen zu einem Anstieg sowohl des Sauerstoffverbrauchs, als auch des Glukoseverbrauchs (OGI von etwa 5), während einfache Stimuli, wie z.B. weißes Blitzlicht, einen im Verhältnis kleineren Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und damit einen kleineren OGI-Wert zeigen [106]. Übereinstimmend finden jedoch alle Studien unter Stimulation einen generell reduzierteren OGI im Vergleich zur Ruhebedingung: Neuronale Aktivität führt zu einem erhöhten Blutfluss und einem meist im gleichen Maße erhöhten Glukoseverbrauch, wohingegen der lokale Sauerstoffverbrauch in geringerem Maße ansteigt. Dies ist auch der Ursprung des der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) zugrunde liegenden BOLD-Effekts (*blood oxygenation level dependent*): Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, während Deoxyhämoglobin paramagnetisch ist [113]. Die Zusammensetzung des Blutes ist insofern wichtig, als ein Überschuss an Oxyhämoglobin mit längerer transversaler Relaxationszeit (T_2) der Wasserprotonen einhergeht. Bei erhöhter neuronaler Aktivität wird zunächst durch den erhöhten Blutfluss sauerstoffreiches Blut herangeführt. Das Gehirn benötigt den Sauerstoff jedoch nicht in dem Maße, wie er bereitgestellt wird, was zu einer regional erhöhten Sauerstoffkonzentration und damit zu einer indirekten Verstärkung des MR-Signals führt (BOLD-Effekt). Die Ursache für den erhöhten zerebralen Blutfluss ist ungeklärt. Er ist auf jeden Fall nicht durch den erhöhten Sauerstoffbedarf bei neuronaler Aktivität bedingt [96]. Die im Blut zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge wird im Durchschnitt nur zu 40 % vom Gehirn genutzt, was noch eine genügend große Reserve für einen gesteigerten, momentanen Energiebedarf zulässt. Tatsächlich setzt der CBF auch erst nach einigen Sekunden ein und erreicht nach 4-6 s sein Maximum. Damit ist der Prozeß viel zu langsam, als dass er einen extrem schnellen Energiebedarf des Gehirns unter neuronaler Stimulation bedienen könnte [96].

Es wird vermutet, dass bei neuronaler Aktivität vor allem die Glykolyse eine wichtige Rolle spielt. Damit die synaptische Funktion erhalten bleibt, muss die gesteigerte Glutamat-Ausschüttung sehr schnell vonstatten gehen (innerhalb 10 ms), was wiederum auch zu einer erhöhten Aktivität der Astrozyten führt [108]. Daher scheint bei gesteigerter neuronaler Aktivität die Glykolyse in den Astrozyten und der nachfolgende Laktat-Transport zu den Neuronen eine deutlich wichtigere Rolle zu spielen als im Ruhezustand. Es wird spekuliert, dass sogar Laktat und nicht Glukose der Hauptbrennstoff bei gesteigerter neuronaler Aktivität sein könnte [88; 91; 96; 108].

Ein entscheidender Vorteil der Glykolyse im Gegensatz zur oxidativen Phosphorylierung ist, dass sie ohne Sauerstoff arbeitet und deutlich schneller ist. Obwohl die ATP-Ausbeute bei der oxidativen Phosphorylierung höher ist als bei der Glykolyse, wird durch die Glykolyse bei gesteigertem Energiebedarf etwa doppelt so schnell Glukose in Pyruvat umgewandelt, als dieses weiter oxidiert werden kann. Überschüssiges Pyruvat wird dann in Laktat umgewandelt, was mit dem Blut abtransportiert wird [96]. Der

Beitrag der Glykolyse zur Energieproduktion im Gehirn mag daher zwar sehr klein sein, ist aber vor allem bei neuronaler Aktivität sehr wichtig.

Die benötigte Glukose wird in erster Linie über den Blutkreislauf angeliefert, jedoch besitzen die Astrozyten auch Glykogen-Speicher [114], die innerhalb von ms zu Glukose umgewandelt werden können (Prozess der Glykogenolyse, Abb. 3.19) und die ebenfalls zur Energiegewinnung beitragen [96]. Es wird vermutet, dass diese Glykogenspeicher vor allem im ersten Moment des gesteigerten Energiebedarfs eine entscheidende Rolle spielen, was auch eine gewisse Laktat-Anreicherung im Blut erklären würde [108]. Neuere Studien zeigen jedoch keine Glykogen-Veränderung, zumindest unter längerer visueller Stimulation [115]. Bezüglich einer Veränderung der Laktat-Konzentration gibt es ebenfalls keine konsistenten Ergebnisse: Bei unterschiedlichsten Stimulationsarten wurde zeitweise ein Anstieg der Laktat-Konzentration von 50 % und höher beobachtet [88; 90; 93], der aber in jüngsten Studien nicht bestätigt werden konnte [89]. Bei extrem kurzer Stimulation von nur wenigen s wurde in einer ^1H -MRS-Studie sogar eine initiale Verminderung der Laktatkonzentration festgestellt, was die Theorie, nach der Laktat als ein wichtiges Energiesubstrat fungiert, zu bestätigen scheint [91].

Creatin-Kinase-Zyklus

Der vorausgegangene Überblick zeigt, dass die metabolischen Abläufe und das Zusammenspiel von Glykolyse und oxidative Phosphorylierung im Gehirn noch nicht vollständig geklärt sind. Tatsache ist jedoch, dass neuronale Aktivität mit einem erhöhten Energiebedarf verbunden ist, welcher innerhalb von ms gedeckt werden muss.

Neben der eigentlichen ATP-Synthese fungiert der Creatin-Kinase-Zyklus als ein wichtiger Puffer für einen spontan gesteigerten ATP-Bedarf (Abb. 3.18). Während zur genaueren Erforschung dieser Mechanismen in erster Linie die ^1H - und ^{13}C -MRS zum Einsatz kommen, können mit der ^{31}P -MRS die energiereichen Phosphatverbindungen des *CK*-Zyklus direkt beobachtet werden. Bei gesteigerter neuronaler Aktivität wird das benötigte ATP durch die beiden Prozesse der ATP_{synt} und durch die *CK* stabilisiert. Die dabei verknüpften Phosphate sind PCr, ATP und P_i . Bei der *CK* wird ein schneller Abfall von ATP durch die folgende Reaktion abgefangen [94]:



Diese Reaktion läuft so lange ab, bis es der ATP-Produktion via ATP_{synt} gelingt, den ATP-Verbrauch auszugleichen. Die Konzentrationen von PCr und ADP fallen dann nicht weiter und erreichen einen (neuen) stationären Zustand.

Dieser Prozess ist besonders wichtig für den Metabolismus des Skelett-Muskels: Kann bei intensiver Muskularbeit das benötigte ATP nicht mehr ausreichend durch aerobe Energiegewinnung geliefert werden, tragen sowohl die anaerobe Glykolyse als auch der *CK*-Zyklus zur Energiegewinnung bei, was einen starken Abfall der PCr-Konzentration

zur Folge hat [104; 116]. Selbst bei geringen Belastungen kommt es zu einem nahezu exponentiellen Abfall von PCr, obwohl die ATP-Gewinnung durch das *CK*-System deutlich ineffektiver ist als bei der oxidativen Phosphorylierung [104]. Dieser PCr-Abfall im Muskel konnte in vielen funktionellen ^{31}P -MRS-Studien belegt und beobachtet werden [12; 104; 116; 117; 118].

Funktionelle ^{31}P -MRS-Studien

Im Gegensatz zum Muskel ist die metabolische Architektur des Gehirns deutlich komplexer aufgebaut. Unter den wenigen funktionellen ^{31}P -MRS-Studien mit visueller Stimulation gibt es sehr kontroverse Resultate: Während einige eine Abnahme der PCr-Konzentration sehen [92; 93; 95; 119; 120; 121], zeigen andere keine Veränderungen [94; 121; 122; 123; 124]. Im Prinzip arbeiten dabei alle fMRS-Studien mit langen visuellen Stimuli von 6 min und länger. Bei solch langen visuellen Reizen befindet sich das *CK*-System jedoch bereits im stationären Zustand. D.h., die ATP-Produktion durch die ATP_{synt} ist gleich dem ATP-Verbrauch und die schnelle Puffer-Funktion des Creatin-Kinase-Zyklus ist bereits erfüllt.

Innerhalb der Gruppe von Studien, die eine PCr-Veränderung beobachteten, gab es teilweise sehr widersprüchliche Ergebnisse. So fand dieselbe Arbeitsgruppe bei einem Probandenkollektiv von 9 jungen Probanden einen signifikanten PCr-Rückgang bei 6 min visueller Stimulation [92], während bei einem späteren Vergleich mit 25 Probanden kein Effekt mehr zu sehen war [122]. Ähnliches gilt für die beiden fMRS-Studien von Rango et al., welche zunächst eine starke PCr-Veränderung detektieren konnten [95], bei einer späteren Studie dieser Befund jedoch ausblieb [124]. Zudem erscheinen die PCr-Veränderungen in Studie Ref. [93] aufgrund der schlechten spektralen Qualität eher spekulativ und werden diesbezüglich in Ref. [94] auch kritisch diskutiert. Auffallend ist ebenfalls, dass all die Studien mit Konzentrationsänderungen von PCr [92; 93; 122] bei niedrigen Magnetfeldern ($\leq 2\text{ T}$) durchgeführt wurden, während einige neuere Studien bei hohen Feldern (4 T und 7 T) keine metabolischen Veränderungen fanden [94; 123]. Ein von Li et al. beobachteter Rückgang der Phosphodiester-Resonanzen [125] wurde bisher nicht wieder bestätigt. Xu et al. fanden in einer Tierstudie an Ratten bei einer Feldstärke von 11,7 T eine deutliche PCr-Reduktion im somatosensorischen Kortex unter Stimulation der Vorderpfoten [126].

Tabelle 3.5 fasst alle bisherigen fMRS-Studien an ^{31}P -Metaboliten zusammen.

Während eine Änderung der Konzentration der energiereichen Phosphate direkt den Nettofluss durch den *CK*-Zyklus widerspiegelt, ist man mit Hilfe von Magnetisierungs-Transfer-Experimenten in der Lage, den gerichteten Umwandlungsfluss von PCr zu ATP (f_{CK}) und P_i zu ATP ($f_{ATP_{synt}}$) zwischen den einzelnen Metaboliten zu messen [103]:



Studie	Jahr	Objekt	n	B_0	Stimulus	Dauer	PCr-Veränderung
Mora et al. [121]	1991	Affe	4	4,7 T	visuell	30 min	★
Sapppy-Mariner et al. [93]	1992	Mensch	6	2,0 T	visuell	12,8 min	-15 % (PCr/ATP)
Kato et al. [92]	1996	Mensch	9	1,5 T	visuell	6 min	-15 % (PCr/ P_{total})
Rango et al. [95]	1997	Mensch	11	1,5 T	visuell	3,5 s	-18 %
Chen et al. [94]	1997	Mensch	7	4,0 T	visuell	6 min	-
Murashita et al. [122]	1999	Mensch	25	1,5 T	visuell	6 min	-
Rango et al. [124]	2001	Mensch	9	1,5 T	visuell	7 min	-
Lei et al. [120]	2004	Mensch	8	7,0 T	visuell	30 min	-4 ± 4 %
Xu et al. [126]	2005	Ratte	12	11,7 T	sensorisch	10,7 min	-7,5 % ‡
Tkac et al. [123]	2006	Katze	1	9,4 T	visuell	40 s	- ‡

Tab. 3.5: Publierte fMRS-Studien zur Untersuchung der PCr-Dynamik bei visueller Stimulation (Ausnahme: Xe et al. [126]: sensorische Stimulation). ★ = geringe PCr-Veränderung bei 2 von 4 Experimenten ; ‡ = ^1H -fMRS Untersuchung: Durch die große chemische Verschiebung der Metaboliten bei hohen Feldstärken, können die Resonanzen von PCr und Cr getrennt analysiert werden.

Lei et al. konnten die Synthetisierungsrate von ATP über die ATP_{synt} zu $f_{ATP_{synt}} = 12 \mu\text{Mol/g/min}$ bestimmen, was auch konsistent mit indirekt aus PET-Messungen von $\text{CMR}(\text{O}_2)$ und $\text{CMR}(\text{Glk})$ errechneten Werten ist [109]. Die Synthetisierungsrate von ATP über den CK -Zyklus wurde hingegen zu $f_{CK} = 66 \mu\text{Mol/g/min}$ bestimmt [94]. D.h., die ATP-Gewinnung läuft etwa 5-mal schneller über die CK als über die ATP_{synt} ab. Dies würde die Bedeutung der CK vor allem bei kurzfristigem Energiebedarf des Gehirns unterstreichen. Tatsächlich konnten Chen et al. feststellen, dass unter längerer visueller Stimulation (6 min) f_{CK} im stationären Zustand um etwa 34 % zunimmt, während die Konzentrationen von PCr jedoch konstant bleibt [94].

Chen et al. erklärt diesen Effekt mit der unterschiedlichen ADP-Abhängigkeit von f_{CK} und der Gleichgewichtskonzentration von PCr und ATP: Neuronale Aktivität erhöht die ADP-Konzentration ($[\text{ADP}]$) im visuellen Kortex. Da f_{CK} direkt proportional zu $[\text{ADP}]$ ist, steigt der gerichtete CK -Fluss stark an. Die Gleichgewichtskonzentrationen von PCr und ATP besitzen jedoch neben der Abhängigkeit von $[\text{ADP}]$ auch eine pH-Abhängigkeit. Eine Veränderung des intrazellulären pH-Wertes kann ohne eigentliche Stimulierung des Energiestoffwechsels eine Verschiebung des CK -Gleichgewichts bewirken [127]: Ein Anstieg des pH-Wertes würde einen Anstieg von PCr und einen Abfall von Cr nach sich ziehen [126]. In der Tat fand eine der früheren ^{31}P -fMRS-Studien eine Erhöhung des pH-Wertes unter visueller Stimulation [95]. Daher wäre es denkbar, dass sich die Zunahme von $[\text{ADP}]$ und die pH-Änderung gerade so aufheben, dass die Gleichgewichtskonzentration von ATP und PCr unverändert bleibt [94]. Gleichzeitig ist ADP ein effektives Stimulanz für die oxidative Phosphorylierung und die Glykolyse. Eine geringe Zunahme von $[\text{ADP}]$ führt sofort zu einem erhöhten Glukose-Turnover. So ist anzunehmen, dass im Gehirn der Anstieg der CK -Aktivität und die Zunahme des Glukose-Umsatzes unter visueller Stimulation direkt miteinander korreliert sind.

Im Gegensatz zu allen anderen ^{31}P -fMRS-Studien benutzten Rango et al. eine sehr kurze visuelle Stimulation von nur 3,5 s und fanden einen dramatischen Einbruch der PCr-Konzentration von etwa 18 % [95]. Die Dauer der Stimulation war zu kurz, als dass das CK-System seinen stationären Zustand einnehmen konnte. Die Aufgabe des CK-Prozesses ist jedoch genau die schnelle Abpufferung eines spontanen ATP-Abfalls auf sehr kurzen Zeitskalen. Mit ihrer sehr hohen Zeitauflösung konnten Rango et al. als bisher einzige Gruppe den „Hauptaktionszeitraum“ der CK genauer untersuchen. Ihre Ergebnisse wurden ansatzweise von Rae et al. bestätigt [119], welche jedoch große Schwankungen der PCr-Antwort auf den Stimulus feststellten. Sie fanden heraus, dass es Probanden gibt, bei denen absolut keine Reaktion festzustellen war, während andere eine PCr-Signalreduktion zeigten.

Die Ergebnisse von Rango et al. deuten zunächst darauf hin, dass der CK-Zyklus im Gehirn eine ähnliche Rolle spielt, wie im Muskel. Es gibt jedoch einige Kritikpunkte: Die Rate des PCr-Abfalls war mit 22 mMol/kg/min etwa doppelt so hoch wie die aus PET-Messungen abgeschätzte basale Umsatzrate [104]. Dies bedeutet, dass die ATP-Produktionsrate den ATP-Bedarf zum Ende der Stimulation nur etwa zur Hälfte gedeckt hatte und damit der stationäre Zustand noch lange nicht erreicht wurde. Geht man davon aus, dass der CK-Mechanismus *alleine* den schnellen ATP-Bedarf abpuffert, so würde man daher einen stationären Abfall des PCr von etwa 36 % erwarten. Ein solcher Einbruch der stationären PCr-Konzentration wurde jedoch noch nie gemessen [104]. Die Beobachtung, dass PCr im Gleichgewichtszustand entweder gar nicht oder nur sehr wenig reduziert ist, bei kurzen Stimuli aber stark zurück geht, würde noch während der Stimulation eine ATP-Produktionsrate erfordern, die den eigentlichen ATP-Bedarf deutlich übersteigt. Nur dann würden die PCr-Reservoirs noch während dem Andauern des Stimulus wieder aufgefüllt werden können. Geht man jedoch vom Bild des Muskels aus, so wird das PCr erst wieder nach Beendigung der Belastung aufgebaut und die PCr-Resynthesierungsrate entspricht gerade der oxidativen ATP-Produktionsrate am Ende der Belastung [104]. Obwohl die Erholungshalbwertszeit der PCr-Konzentration mit etwa 4 s deutlich schneller war als im Muskel [104], würde dies bedeuten, dass noch einige Zeit nach dem Stimulus das dem Gehirn zur schnellen Abpufferung weiterer Stimuli zur Verfügung stehende PCr deutlich reduziert ist [95]. Diese defizitäre Funktionsweise des Energiestoffwechsels des Gehirns ist jedoch unwahrscheinlich.

Ein weiteres Problem bei nahezu allen oben aufgeführten ^{31}P -fMRS-Studien ist die ungenaue Lokalisierung. Es wurde fast immer mit kleinen Oberflächenspulen oder mit der Anregung einer kompletten Schicht gearbeitet. Als Folge kam es bei dem gemessenen Volumen häufig zu starker Kontamination mit Signal von Muskelgewebe. Da die PCr-Konzentration im Muskel jedoch etwa 7,5-mal so hoch ist wie im Gehirn [43], könnte der offensichtlich sehr kleine PCr-Effekt im zerebralen Gewebe dadurch überdeckt werden.

Motivation einer ^{31}P -fEPSI-Studie

Es bleibt also noch zu klären, welche Rolle der *CK*-Zyklus im Gehirn tatsächlich spielt – vor allem im Zusammenspiel mit anderen Mechanismen zur schnellen Energiegewinnung wie der Glykolyse und den Glykogenreservoirs in den Astrozyten. Um dieses Rätsel und die kontroversen Ergebnisse der bisherigen ^{31}P -fMRS-Studien zu lösen, benötigt man vor allem weitere Informationen über die biochemischen Vorgänge des Gehirns bei *kurzen* Stimuli. Voraussetzung dafür ist eine ^{31}P -MRS-Technik, die sowohl eine *hohe zeitliche Auflösung*, als auch eine *zuverlässige Lokalisierung* ohne Kontaminierung mit umliegenden Muskelgewebe bietet. Im Vergleich zu früheren ^{31}P -fMRS-Sequenzen bietet ^{31}P -EPSI die Möglichkeit metabolische Veränderungen nicht nur im eigentlichen Zielvolumen (z.B. visueller oder somatosensorischer Kortex) zu untersuchen, sondern liefert als spektroskopische Bildgebungstechnik auch Informationen über nicht aktivierte Areale des Gehirns. Diese Information kann als Kontrolle der Ergebnisse in den aktivierten Bereichen dienen.

Ziel der funktionellen ^{31}P -EPSI-Studie war es daher, die PCr-Resonanz während und nach der Präsentation eines sehr kurzen optischen Reizes im menschlichen Gehirn zu messen und deren mögliche Konzentrationsänderung, vor allem im visuellen Kortex, zu detektieren.

3.5.2 fEPSI-Paradigma

Für die funktionelle ^{31}P -EPSI-Studie wurde die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 150\ \mu\text{s}$ verwendet: Sie stellt den besten Kompromiss aus möglichst großer Sensitivität, hoher zeitlicher Auflösung und noch tolerabler Lärmbelastung für die Probanden dar. Die minimale Gesamtmesszeit für eine komplette 2D- ^{31}P -EPSI-Matrix und damit die minimale Zeitauflösung liegt bei diesem Sequenztyp bei 1,5 s. Prinzipiell wäre es wünschenswert, diese Zeitauflösung auch für die fEPSI-Studie zu nutzen, jedoch muss berücksichtigt werden, dass nach Kap. 3.4.2 die minimale Gesamtmesszeit eines *In-vivo*- ^{31}P -EPSI-Spektrums bei einer Voxelgröße von 100 ml in etwa 12 min betragen sollte, damit noch eine valide Quantifizierung der Daten möglich ist.

Das fEPSI-Paradigma ist ähnlich einer *Block-Design*-Untersuchung in der fMRI aufgebaut [128]. Um eine Zeitauflösung von 1,5 s zu ermöglichen, müsste das Paradigma insgesamt 480 mal wiederholt werden, damit das SNR des Spektrums dem einer 12 min Einzel-Messung entspricht. In ihren Experimenten mit einer kurzen visuellen Stimulation von 3,5 s fanden Rango et al. eine Erholungshalbwertszeit der PCr-Konzentration von etwa 4 s, so dass zwischen den einzelnen visuellen Stimulationen eine Wartezeit von 20 s nötig war, um zu gewährleisten, dass das PCr-Niveau wieder den Ruhewert erreicht hat und sich nicht in einem stationären Zustand einpendelt. Damit dauert ein Paradigma-Durchlauf mindestens 21,5 s. Bei einer Wiederholung von 480 Einzelerperimenten würde damit die Gesamtmesszeit auf fast 3 Stunden anwachsen, was für Probandenmessungen *in vivo* nicht möglich ist.

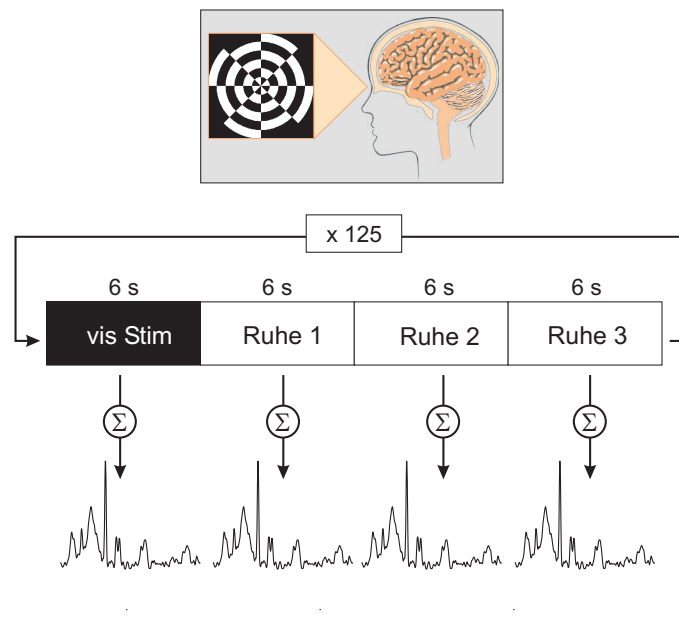


Abb. 3.22: Schematischer Aufbau des fEPSI-Paradigmas. Auf einen 6 s langen visuellen Reiz (6,7 Hz *Checker-Board*) folgen 3 Blöcke à 6 s mit der Ruhebedingung (Fixationskreuz). Für jeden Block werden $n_{av} = 4$ EPSI-Messungen gemittelt. Das Paradigma wird insgesamt 125-mal wiederholt (Gesamtdauer = 48 min) und am Ende werden die Einzelspektren zu jedem Block aufaddiert. Damit erhält man je ein Gesamtspektrum zum Zeitpunkt der visuellen Stimulation (t_{VS}) und zu drei Zeitpunkten während der Phase der PCr-Erholung (t_{Ruhe1} , t_{Ruhe2} , t_{Ruhe3}).

Aus diesem Grund musste ein Paradigma entwickelt werden, welches einen Kompromiss aus Zeitauflösung und Gesamtmesszeit darstellt. Abbildung 3.22 zeigt ein Schema der Stimulationssequenz, wie sie in der ^{31}P -fEPSI-Studie zum Einsatz kam.

Das Paradigma gliedert sich in 4 Blöcke von je ca. 6 s Länge. Die Gesamtdauer eines Durchlaufes beträgt damit 24 s. Im ersten Abschnitt wird ein visueller Reiz präsentiert (radiales *Checker-Board*, Frequenz = 6,7 Hz). Danach folgen 3 Blöcke à 6 s mit der Ruhebedingung (kleines Fixationskreuz). Während der 6 s Dauer jedes Abschnitts werden $n_{av} = 4$ EPSI-Messungen gemittelt. Insgesamt wird dieses Paradigma 125 mal wiederholt und anschließend werden die Einzelspektren zu jedem Block seriell summiert. Dadurch erhält man für jeden der vier Blöcke des Paradigmas ein Spektrum mit $n_{av} = 125 \times 4 = 500$ Wiederholungen, was einer individuellen Gesamtmesszeit von genau 12 min pro Block entspricht (Abb. 3.14). Der gesamte Durchlauf der 125 Wiederholungen des Paradigmas erfordert damit 48 min, was für Probandenmessungen eine gerade noch akzeptable Gesamtdauer darstellt.

Technisch wurde das Paradigma mit dem Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems, San Pablo, USA) auf einem PC implementiert, welcher direkt vom MR-Tomographen angesteuert wurde. Beim Durchlauf jeder ^{31}P -EPSI-Wiederholung werden 8 Signale an diesen Präsentations-Rechner gesendet, so dass pro Paradigma-Block

32 Triggersignale zur Verfügung stehen. Diese 32 Signale werden zu einem großen Triggersignal pro Block zusammengefasst. Zu Beginn jedes neuen Paradigma-Durchlaufes ertönte ein kurzes akkustisches Signal. Dies bedeutet, dass der Ablauf des Paradigmas tatsächlich exakt mit der ^{31}P -EPSI-Sequenz synchronisiert war. Eine ^{31}P -EPSI-Wiederholung dauerte genau 1,44 s. Somit beträgt die Gesamtdauer der fEPSI-Studie $= (1,44 \text{ s}) \times (n_{av} = 4) \times (4 \text{ Blöcke}) \times (125 \text{ Wiederholungen}) = 48 \text{ min}$. Der Programmcode des *Presentation*-Paradigmas ist in Anhang B.2 abgedruckt.

Die vier Blöcke des Paradigmas entsprechen vier „zeitlichen Stützstellen“, mit denen die PCr-Konzentration im visuellen Zentrum beobachtet werden kann: t_{VS} zum Zeitpunkt der visuellen Stimulierung und drei Zeitpunkte einer möglichen Rückkehr der PCr-Konzentration auf den Ruhewert (t_{Ruhe1} , t_{Ruhe2} , t_{Ruhe3}). Zusammengefasst ermöglicht dies die funktionelle Untersuchung der metabolischen Antwort des Gehirns auf einen 6 s dauernden visuellen Reiz bei einer anschließenden Erholungsphase von 18 s mit einer Zeitauflösung von 6 s.

3.5.3 Studienvorbereitung

Der visuelle Reiz wurde mit Hilfe eines Beamers auf eine vor der Öffnung des MR-Tomographen aufgehängten Mattscheibe projiziert. Auf der ^1H -/ ^{31}P -Kopfspule wurde ein Spiegel so angebracht, dass nahezu das gesamte Sichtfeld des Probanden durch das flackernde Licht des Stimulus eingenommen wurde.

Spiegel

Prinzipiell besteht ein Spiegel aus einer sehr dünnen, aufgedampften Metallschicht und kann somit den Shim einer Messung verändern und womöglich die spektrale Qualität beeinflussen. Da der verwendete Spiegel jedoch außerhalb der Kopfspule angebracht wurde, sollte dieser Effekt vernachlässigbar sein. Um das zu verifizieren, wurden mit Phantom Nr. 2 Testspektren mit und ohne Spiegel aufgenommen ($t_{ramp} = 150 \mu\text{s}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $\text{FOV} = (350 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_{tot} = 3,6 \text{ min}$). Es zeigten sich weder beim Shim (beide Messungen = 7 Hz) noch bei der ^{31}P -Transmitter-Referenzspannung (Messung mit Spiegel = 60,5 V; Messung ohne Spiegel = 61,5 V) einen Effekt. Die spektrale Qualität der Daten war in beiden Messungen vergleichbar. Damit konnte ausgeschlossen werden, dass der Messaufbau selbst die Resultate der fEPSI-Studie beeinflusst.

Ideale Voxelgröße

In der funktionellen ^{31}P -EPSI-Studie wurde der in den Phosphor-Metaboliten manifeste Teil des Energiestoffwechsels des Gehirns im visuellen Kortex beobachtet. Die PCr-Konzentration in grauer Hirnsubstanz (GM: *Gray Matter*) und weißer Hirnsubstanz

(WM: *White Matter*) ist in etwa gleich und liegt in der Größenordnung 3,3-3,5 mMol [43]. Frühere ^{31}P -fMRS-Studien konnten, wenn überhaupt, einen PCr-Signaleinbruch in der Größenordnung von nur ca. 10 % nachweisen (Kap. 3.5.1). D.h., der zu detektierende Effekt ist sehr klein und liegt nahe der inhärenten Signalfuktuation (Standardabweichung) von ^{31}P -EPSI von ca. 6-7 % (Kap. 3.4.2).

Der Energieverbrauch in GM (33-50 $\mu\text{mol ATP/g/min}$) liegt in Ruhebedingung deutlich über dem Energieverbrauch in WM (21 $\mu\text{mol ATP/g/min}$) [107]. Gleichzeitig ist der Umwandlungsfluss von PCr zu ATP (f_{CK}) in GM etwa doppelt so hoch wie in WM [94]. Dies legt den Schluss nahe, dass auch bei gesteigerter neuronaler Aktivität der Großteil der zusätzlichen Energie in GM verbraucht wird. Damit sollte eine mögliche PCr-Konzentrationsveränderung unter visueller Stimulation besser zu detektieren sein, wenn das Voxel im visuellen Zentrum einen möglichst hohen GM-Anteil besitzt.

Die Gesamtmesszeit einer fEPSI-Studie von 48 min ist auf eine Voxelgröße von 100 ml abgestimmt ($\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$). Der Vorteil eines kleineren Voxels läge unter Umständen zwar in einem größeren GM-Anteil, wodurch eine PCr-Veränderung besser zu detektieren sein sollte, gleichzeitig verschlechtert sich aber auch das SNR der Spektren und der Fehler bei der Quantifizierung wächst an. Folglich müsste entweder die Gesamtmesszeit deutlich verlängert oder es müssten Abstriche bei der Zeitauflösung gemacht werden.

Um den Einfluss der Voxelgröße auf den PCr-Effekt abzuschätzen, wurde zum einen in Phantomexperimenten das SNR und zum anderen der *In-vivo*-GM-Anteil eines Voxels im visuellen Kortex in Abhängigkeit vom Messvolumen untersucht. Abbildung 3.23 zeigt die Ergebnisse dieser „Effekt-Simulation“.

Die Analyse des SNR als Funktion des Messvolumens wurde mit Phantom Nr. 3 durchgeführt. Bei ansonsten gleichen Messparametern ($t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $T_{\text{tot}} = 3,6 \text{ min}$, $\alpha = 17^\circ$, mit *NOE*-Verstärkung) wurde das FOV sukzessiv variiert ($\text{FOV} = (400, 380, 350, 330, 300, 280 \text{ mm})^2$). Abbildung 3.23 a) und b) zeigen lokalisierte Spektren bzw. das ermittelte SNR aufgetragen über der Voxelgröße. Es zeigt sich wie erwartet eine lineare Abhängigkeit des SNR vom Messvolumen.

Zur Bestimmung des GM-Anteils eines Voxels im visuellen Kortex bei verschiedenen Voxelgrößen wurde eine am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit entwickelte Software zur Segmentierung von 2D-MRSI-Daten verwendet [129]. Diese berechnet aus den Daten einer hochauflösten MR-Bildgebung und der Position des 2D-MRSI-Messgitters die prozentuale GM-, WM- und CSF (*Cerebral Spinal Fluid*) -Zusammensetzung eines jeden Voxels. Mit diesem Programm kann der GM-Anteil des Voxels im visuellen Kortex bei ^{31}P -EPSI-Messungen mit unterschiedlichem Voxelvolumen ($\text{FOV} = (400-280 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) bestimmt werden. Abbildung 3.23 c) zeigt exemplarisch die Auswertergebnisse der Software für die Messung mit $\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$. In den sagittalen MR-Bildern ist die Position der ^{31}P -EPSI-Messschicht und das Voxel im visuellen Kortex eingezeichnet. Segmentierte, transversale Bilder zeigen die GM, WM und

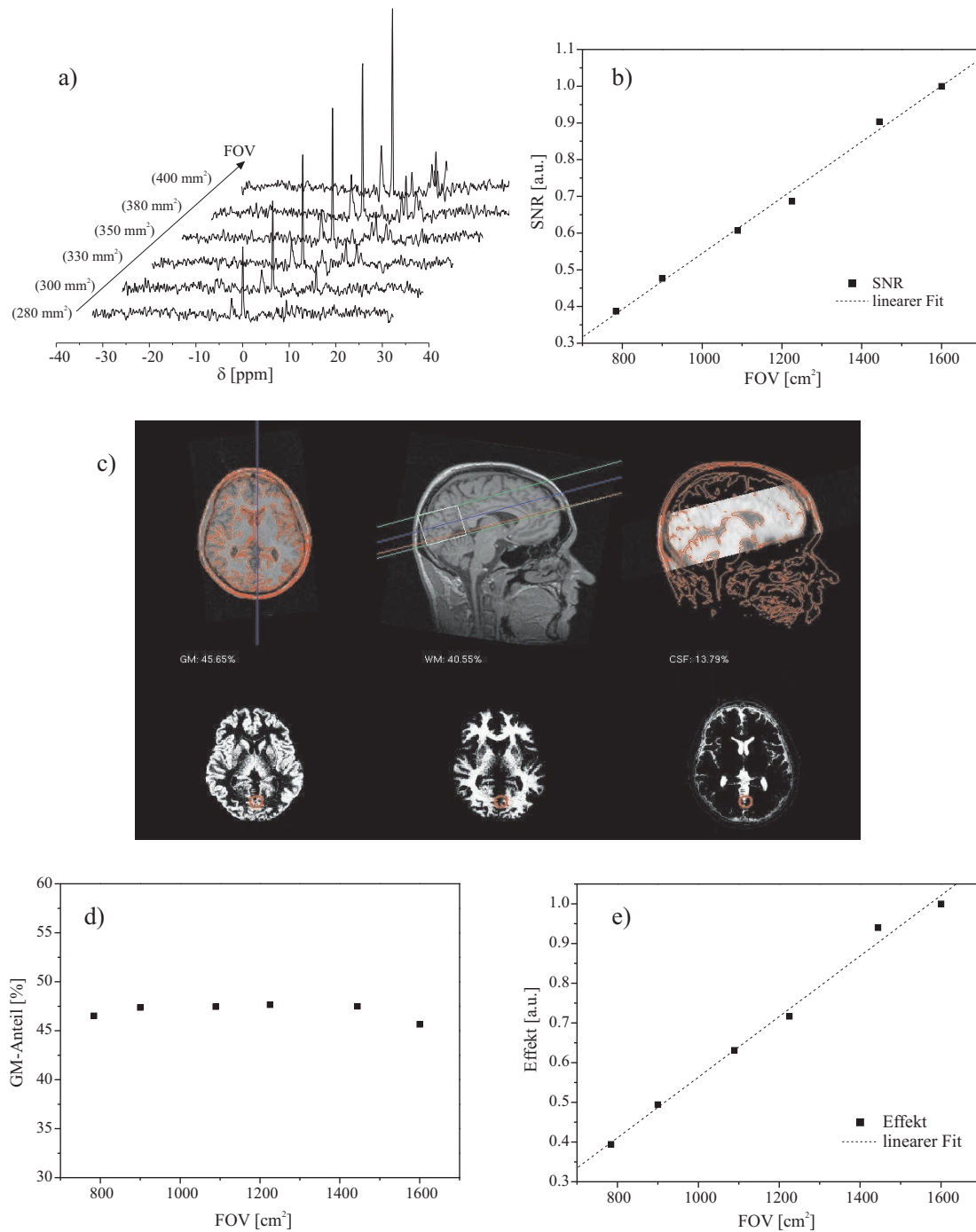


Abb. 3.23: a) Ortsaufgelöste ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Spektren aus Phantom Nr. 3 bei unterschiedlicher Voxelgröße ($\text{FOV} = (400 - 280 \text{ mm}^2)$, $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$, $T_R = 180 \text{ ms}$, $T_{\text{tot}} = 3,6 \text{ min}$, $\alpha = 17^\circ$). b) Das SNR der PCr-Resonanz als Funktion des FOV (der lineare Verlauf wird durch den Fit bestätigt). c) Segmentierungsergebnisse zur Bestimmung des GM-Anteils eines Voxels im visuellen Kortex. d) GM-Anteil des Voxel im visuellen Zentrum als Funktion des FOV. e) Die Möglichkeit, eine PCr-Signalveränderung bei einer fEPSI-Studie zu detektieren, hängt vom SNR der Spektren (Genauigkeit der Quantifizierung) und dem GM-Anteil ab und steigt nahezu linear mit dem FOV an.

CSF Verteilung im Gehirn (Zahlenwerte: Verteilung im eingezeichnete Voxel). Basierend auf dieser Messung wurden die übrigen Messgitter mit kleinerer Voxelgröße simuliert und der GM-Anteil des Voxels im visuellen Kortex mit Hilfe der Segmentierungssoftware bestimmt. Abbildung 3.23 d) zeigt den Verlauf des GM-Anteils in Abhängigkeit vom FOV. Es zeigt sich, dass der GM-Anteil für das Voxel im visuellen Kortex nahezu unabhängig von seiner Größe ist.

Die Möglichkeit, eine PCr-Signalveränderung mit ^{31}P -EPSI *in vivo* zu detektieren, verhält sich etwa proportional zum GM-Anteil und zum SNR der Spektren. Somit kann als „Effekt-Stärke“ das Produkt der beiden Größen angenommen werden. Abbildung 3.23 e) zeigt diese „Effekt-Stärke“ in Abhängigkeit vom FOV: Ein möglicher PCr-Effekt sollte bei einem FOV von $(400\text{ mm})^2$ am besten zu detektieren sein.

3.5.4 Auswertung der funktionellen ^{31}P -EPSI-Daten

Die Quantifizierung aller funktionellen ^{31}P -EPSI-Daten mit Hilfe von *jMRUI* und *AMARES* ist sehr zeitaufwendig. Die Spektren der geraden und ungeraden Echos müssen zunächst „per Hand“ phasiert werden, bevor sie anschließend summiert und gefittet werden können. Eine Automatisierung dieser Abläufe ist leider nicht möglich (Kap. 2.3). Die Auswertung mit *AMARES* wurde daher ausschließlich mit den Spektren aus dem visuellen Kortex durchgeführt. Um auch die Information der übrigen ^{31}P -EPSI-Voxel zu nutzen, wurde eine weitere, automatische Auswertemethode entwickelt, die im Folgenden kurz vorgestellt wird.

Automatische Quantifizierung der PCr-Resonanz

Die fEPSI-Studie liefert insgesamt Summenspektren für vier Zeitpunkte des Paradigmas. Alle Messungen wurden nacheinander über 48 min durchgeführt. Dies bedeutete, dass stets die gleichen Bedingungen galten: Spulenlast, -ausleuchtung, Shim und Transmitter-Referenzspannung waren unverändert, ebenso die Position des Messvolumens. Zusätzlich kann man davon ausgehen, dass während der gesamten Messzeit die Resonanzfrequenz sich nicht merklich ändert (Abb. 3.4). Diese Bedingungen erlauben einen direkten intraindividuellen Vergleich aller vier Spektren. Damit kann eine mögliche Veränderung der PCr-Konzentration auch über das Integral des Betrag-Signals der Resonanz ermittelt werden. Dies hat den Vorteil, dass die Daten der geraden und ungeraden Echos vor der Addition nicht phasiert werden müssen und daher eine vollautomatische Auswertung aller Voxel der ^{31}P -EPSI-Messungen möglich ist. Dazu wurde im Rahmen des Rekonstruktions-Softwarepakets (Kap. 2.3) eine eigene Routine (*mu fEPSI*) entwickelt.

Zunächst müssen die insgesamt 500 Einzelmessungen (je 4 Wiederholungen gemittelt) eines jeden fEPSI-Experiments gemäß ihres Aufnahmezeitpunktes in die vier Paradigmaplätze einsortiert werden (Programm: *mu EPSI sort*, Anhang B). Danach können

die 125 Messungen zu jedem Block zu einem Gesamtdatensatz summiert werden (Programm: *sum mu epsitool*), wobei die *.sid/*.sip Dateien zu geraden und ungeraden Echos getrennt abgespeichert werden (Kap. 2.3). Das Programm *mu fEPSI* liest diese beiden Matrizen erneut ein, bildet die Betragsspektren und summiert die beiden Datensätze. Über eine graphische Oberfläche kann nun der Integrationsbereich über die PCr-Resonanz festgelegt werden und *mu fEPSI* führt anschließend automatisch die gewünschte Integration für alle 64 Spektren der Betrags-Matrix aus. Die Ergebnisse dieser Prozedur werden exportiert und können direkt in weitere Programme, wie z.B. *ORIGIN*, eingelesen werden.

Zusammengefasst wurde damit das PCr-Niveau und dessen mögliche Veränderung während des Paradigmas mit zwei unterschiedlichen Methoden quantitativ ausgewertet:

- a) Alle 64 ^{31}P -EPSI-Voxel wurden voll-automatisch über die Integration des Betrag-Signals von PCr untersucht.
- b) Die Spektren des Voxels im visuellen Kortex wurden zusätzlich mit *jMRUI* gefittet und ausgewertet.

Vergleich der beiden Quantifizierungsmethoden

Mit Hilfe der beiden Auswertemethoden soll eine mögliche Veränderung der PCr-Konzentration unter visueller Stimulation nachgewiesen werden. Daher ist es wichtig, die statistische Streuung der Ergebnisse beider Auswertemethoden und somit das Detektionslimit einer solchen Veränderung zu bestimmen. Dazu wurden unter Originalbedingungen fEPSI-Messungen ohne Einsetzen eines visuellen Reizes durchgeführt. Unter diesen Voraussetzungen erwartet man keine Veränderung der PCr-Resonanz. Es wurden nur die Voxel in den Vergleich einbezogen, welche überwiegend innerhalb des Gehirns liegen. Damit konnte ein schlechtes Quantifizierungsergebnis aufgrund von angeschnittenen Voxeln sowie Kontamination mit Muskelgewebe (vor allem in Regionen des Schläfenlappens) ausgeschlossen werden. Abbildung 3.24 zeigt ein transversales MR-Bild zusammen mit dem fEPSI-Messgitter. Lediglich die markierten Voxel können für eine valide Auswertung verwendet werden.

Die Integration über das Betragsspektrum zeigte durchweg eine kleinere Standardabweichung der PCr-Intensität als die Methode des spektralen Fits mit *AMARES*. Im Mittel lag die Standardabweichung der Integrations-Methode bei $\pm 6\%$. Die Schwankung des Voxels im visuellen Kortex betrug nur $\pm 4\%$. Im Gegensatz dazu war die Auswertung mit *AMARES* mit größeren Unsicherheiten behaftet: im Durchschnitt $\pm 10\%$ und $\pm 7\%$ für das visuelle Voxel.

Der Mittelwert dieser Resultate wird im Folgenden als Fehlerbalken für die eigentlichen funktionellen Daten verwendet: $\pm 5\%$ für die Integrations- und $\pm 7\%$ für die *AMARES*-Methode.

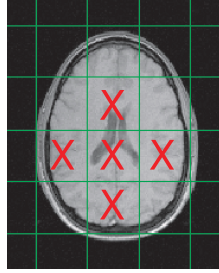


Abb. 3.24: MR-Bild mit transversaler Schichtführung zusammen mit dem fEPSI-Messgitter. Lediglich die markierten Voxel können zur Auswertung herangezogen werden. Die übrigen, angeschnittenen Voxel besitzen oft ein zu kleines SNR für eine valide Quantifizierung.

Korrektur der Daten

Die aus den beiden oben beschriebenen Prozeduren gewonnenen Daten für die PCr-Quantifizierung wurden anschließend gemäß Ende et al. [130] weiter ausgewertet, indem die Messungen für jeden Probanden bezüglich der Spulenlast (Transmitter-Referenzspannung) und des CSF-Gehalts korrigiert wurden. Eine größere Last ergibt eine größere Referenzspannung und damit kleinere Metabolitensignale [77; 131]. Ein größerer Anteil von CSF bedeutet ebenfalls weniger PCr-Signal im Vergleich zu Voxeln mit geringem CSF-Anteil (in CSF ist kein nachweisbares PCr enthalten). Die korrigierten Werte berechnen sich dann nach der Formel:

$$\text{Wert}_{\text{korr}} = \text{Wert} \cdot \frac{\text{TraRef}}{(1-\text{CSF})}. \quad (3.22)$$

Dazu wurde für sämtliche fEPSI-Messungen mit dem in Kap. 3.5.3 diskutierten Segmentierungsprogramm der GM-, WM- und CSF-Gehalt aller ausgewerteten Voxel bestimmt.

3.5.5 Ergebnisse der fEPSI-Studie

Insgesamt wurden 11 gesunde Probanden (6 männlich, 5 weiblich) mit dem fEPSI-Paradigma untersucht. Das Gesamtprotokoll dauerte jeweils ca. 80 min. Nach der Durchführung der ^{31}P -EPSI-Messungen (etwa 70 min) wurden die Probanden zur Aufnahme eines hochauflösten MR-Bild-Datensatzes für die Voxel-Segmentierung (Sequenz: T_1 -gewichtete MPR , $\text{FOV} = (256 \text{ mm})^3$, 1 mm Iso-Voxel, $T_{\text{tot}} = 8 \text{ min}$) in der Standard- ^1H -Kopfspule (Siemens) positioniert.

Abbildung 3.25 zeigt exemplarisch die Messergebnisse und Auswertungen des fEPSI-Datensatzes eines einzelnen Probanden. In Abb. 3.25 a) sind die ^{31}P -EPSI-Spektren (Voxel im visuellen Kortex) zu den vier Paradigma-Zeitblöcken (t_{VS} , t_{Ruhe1} , t_{Ruhe2} , t_{Ruhe3}) abgebildet (10 Hz spektraler Gauss-Filter, keine Baseline-Korrektur). Messparameter eines Einzelspektrums (gültig für alle fEPSI-Messungen): $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$,

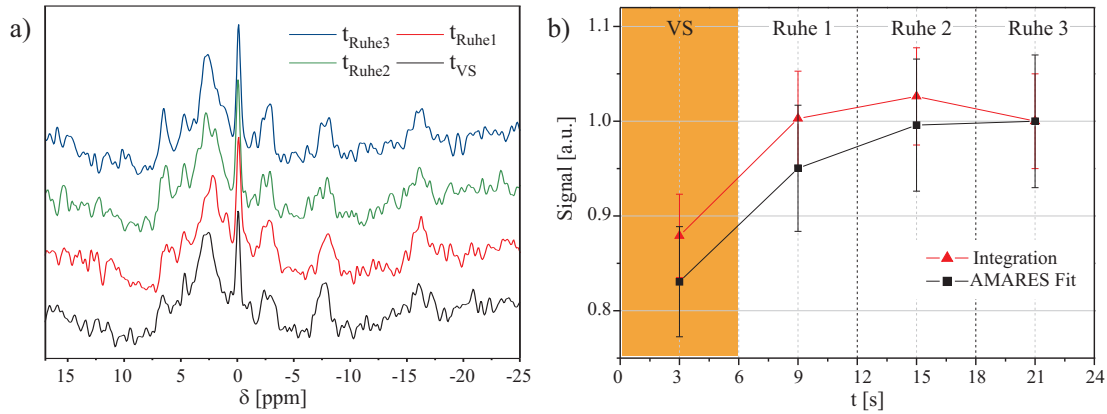


Abb. 3.25: Exemplarische Auswertung eines fEPSI-Datensatzes für einen *einzelnen* Probanden. a) Ortsaufgelöste ^{31}P -EPSI-Spektren für das Voxel im visuellen Kortex zu allen vier Paradigma-Zeitblöcken (t_{VS} = visuelle Stimulation; t_{Ruhe1} , t_{Ruhe2} , t_{Ruhe3} = Ruhebedingung ohne Stimulation). b) Verlauf der Amplitude der PCr-Resonanz quantifiziert mit dem *AMARES*-Fit und der Betragsintegration, normiert auf den Wert zum Zeitpunkt t_{Ruhe3} . Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung der beiden Auswertemethoden (Integration: $\pm 5\%$, Fit: $\pm 7\%$).

$T_R = 180\text{ ms}$, $n_{av} = 4 \times 125 = 500$, $T_{tot} = 5,76\text{ s} \times 125 = 12\text{ min}$, $\text{FOV} = (400\text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40\text{ mm}$, $\alpha = 17^\circ$. Abbildung 3.25 b) zeigt die Ergebnisse der Integrations- und Fitauswertung für die PCr-Resonanz, aufgetragen über dem Zeitablauf des Paradigmas. Die PCr-Signalamplitude wurde in beiden Fällen auf den Wert zum Zeitpunkt t_{Ruhe3} normiert. Das PCr-Signal sollte nach einem möglichen Einbruch zu diesem Zeitpunkt weitgehend wieder zu seinem Ausgangswert zurückgekehrt sein. Da für jeden zeitlichen Block jeweils $n_{av} = 4$ EPSI-Messungen zusammengefasst wurden, repräsentieren die Ergebnisse einen Mittelwert über die Dauer des jeweiligen Blocks von 6 s. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung der beiden Auswertemethoden (siehe vorheriges Kapitel).

Beide Quantifizierungen liefern qualitativ den gleichen Verlauf des PCr-Signals: Nach dieser Einzelauswertung zu urteilen, scheint es tatsächlich einen starken PCr-Einbruch unter visueller Stimulation zu geben (*AMARES*-Fit: -17% ; Integration: -12%). Das Signal erholt sich während den darauf folgenden Ruheblöcken und erreicht seinen höchsten Wert bei t_{Ruhe3} (leichtes Überspringen zum Zeitpunkt t_{Ruhe2} bei der Integrationsauswertung). Dieser Verlauf, gemessen an einem *einzelnen* Probanden, scheint zunächst die Ergebnisse von Rango et al. zu stützen [95]. Bei der Auswertung aller 11 fEPSI-Experimente bestätigte sich dieses Ergebnis jedoch *nicht*.

Gesamtergebnis

Abbildung 3.26 zeigt die Gesamtauswertung der PCr-Dynamik des Voxels im visuellen Kortex, gemittelt über alle 11 Probanden der fEPSI Studie. Die typische Lokalisierung des Voxels (rot) ist in Abb. 3.26 a) zu sehen. Das transversale MR-Bild eines Probanden ist mit dem ^{31}P -EPSI-Messgitter und der BOLD-Aktivierungskarte einer fMRI-Studie mit ähnlichem Paradigma (ebenfalls *Checker-Board-Stimulation*) überlagert. Das Voxel der fEPSI-Studie liegt zentral in der aktivierten Region. Die beiden Grafiken in Abb. 3.26 b) und d) zeigen die Variation des auf t_{Ruhe3} normierten PCr-Niveaus für die Auswertung des *AMARES*-Fits (b) und der Betrags-Integration (d). Die PCr-Variation ist über den gesamten Paradigmaverlauf bei beiden Quantifizierungsmethoden nur sehr klein: lediglich $\pm 2\%$ (Ausnahme: Integrationswert für t_{Ruhe2} etwa 4% erhöht). Ein starker Einbruch unter visueller Stimulation, wie er noch in der Auswertung des *einzelnen* Probanden in Abb. 3.25 zu sehen war, bestätigt sich nicht. Da die Spektren zu den vier Zeitblöcken innerhalb einer Probandenmessung unter den gleichen Bedingungen angenommen wurden, erlaubt dies zwar eine intraindividuelle Analyse der gemittelten Gesamtdaten, ein interindividueller Vergleich des PCr-Signals der einzelnen Probanden ist jedoch nicht möglich, da die PCr-Werte nicht in absoluten Konzentrationen angegeben werden können.

Die statistische Analyse der Daten wurde mit *SPSS* (Version 12.0) durchgeführt. Ein gepaarter *t*-Test ergab bei beiden Auswertemethoden *keine* signifikanten PCr-Veränderungen zwischen der visuellen Stimulation (t_{VS}) und den drei Ruhebedingungen (t_{Ruhe1} , t_{Ruhe2} , t_{Ruhe3}). Das Signifikanzlevel wurde dabei mit $p < 0,05$ angenommen. Abbildung 3.26 c) und e) zeigt *SPSS Box-Plots* der Daten gemittelt für alle 11 Probanden (schwarzer Balken = Median). Die PCr-Signalwerte streuen in etwa im Bereich der Standardabweichung der Auswertemethoden ($\pm (7-10)\%$). Der Effekt einer potentiellen PCr-Signalveränderung würde gemäß früheren ^{31}P -fMRS-Studien ebenfalls im Bereich $5-10\%$ liegen (Tab. 3.5). Eine solche Veränderung sollte sich jedoch, falls tatsächlich vorhanden, bei einer Statistik mit 11 Probanden zumindest ansatzweise abzeichnen.

Segmentierungsergebnisse des Voxels im visuellen Kortex für alle 11 Probanden ergaben einen CSF-Gehalt von $15,5 \pm 3,1\%$. Der GM-Anteil lag bei $51,6 \pm 2,9\%$. Der intrazelluläre pH-Wert wurde aus der chemischen Verschiebung der P_i - und der PCr-Resonanz berechnet [37; 38] und betrug $7,02 \pm 0,01$. Es zeigt sich auch hier keine signifikante Veränderung unter visueller Stimulation.

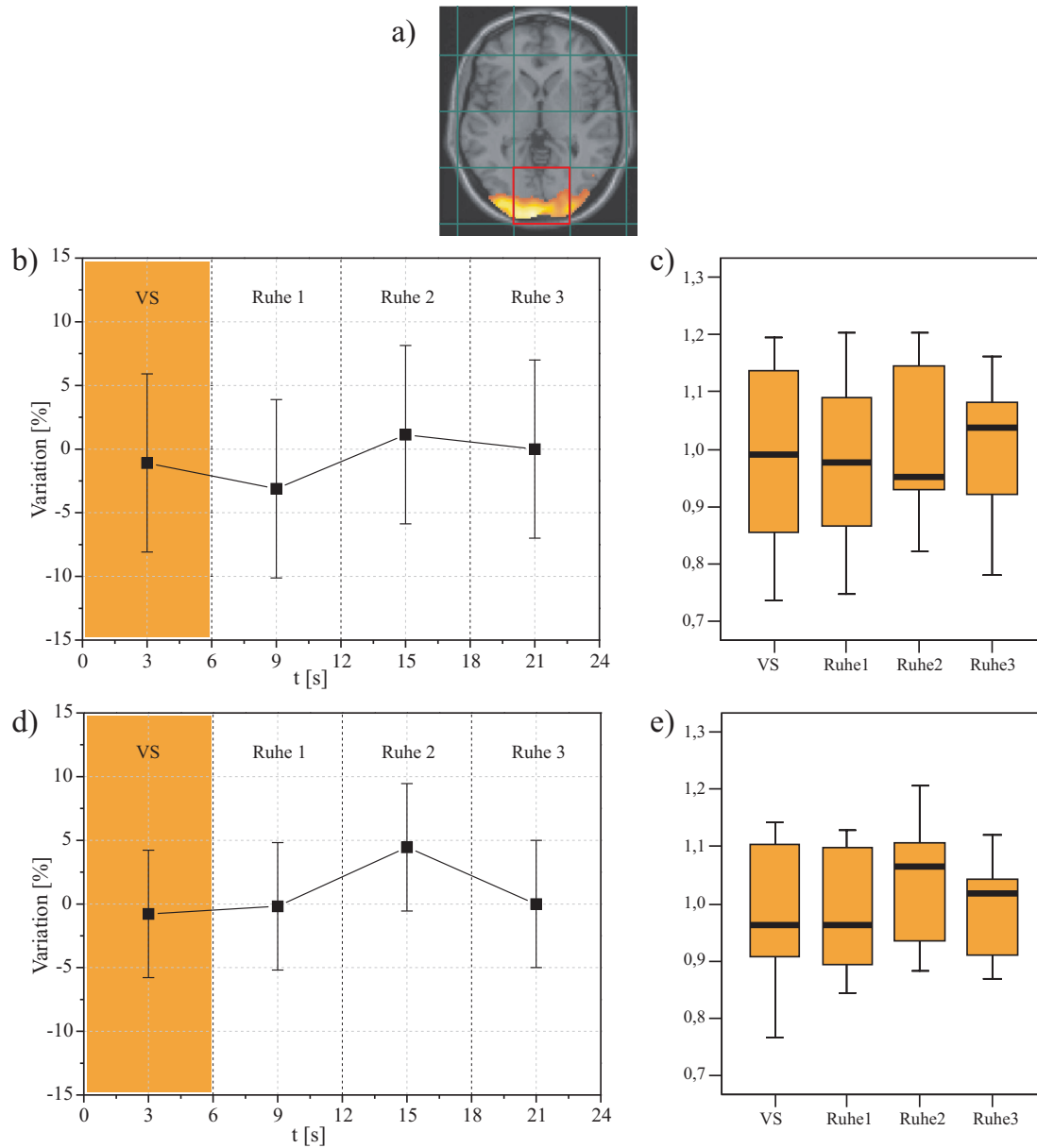


Abb. 3.26: Ergebnisse der fEPSI-Studie (11 Probanden) für das Voxel im visuellen Kortex (rot). a) Transversales MR-Bild eines Probanden überlagert mit dem ^{31}P -EPSI-Messgitter und einer BOLD-Aktivierungskarte (fMRI-Studie mit visueller Stimulation). b), d) Variation des PCr-Signals normiert auf den Wert t_{Ruhe3} während des Paradigmaverlaufs, quantifiziert mit *AMARES* (b) und durch Betragsintegration (d). c), e) *SPSS Box-Plots* der Daten für beide Quantifizierungsmethoden (schwarzer Balken = Median des Datenkollektivs). Die statistische Analyse mit einem gepaarten *t*-Test ergab *keine* signifikanten PCr-Variationen während der visuellen Stimulation im Vergleich zu den Ruhebedingungen (Signifikanzlevel: $p < 0,05$).

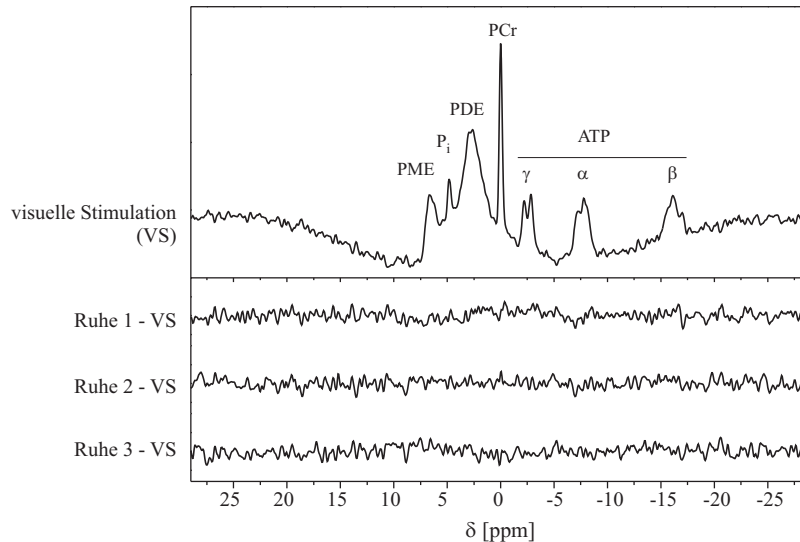


Abb. 3.27: Summenspektrum für alle 11 Probanden zum Zeitpunkt der visuellen Stimulation (oberes Fenster). Die Differenz zu den entsprechenden Summenspektren zu den drei Ruhebedingungen zeigt keine metabolischen Veränderungen, sondern lediglich unkorreliertes Rauschen. Alle Spektren sind im gleichen Maßstab aufgetragen.

Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Analyse der Differenzspektren in Abb. 3.27. Aufgetragen ist zunächst das Summenspektrum aller 11 Probanden zum Zeitpunkt des visuellen Reizes (exakte Frequenzkorrektur der einzelnen Spektren auf $\text{PCr} = 0$ ppm, keine spektralen Filter, keine Baseline-Korrektur). Die Differenz zu den entsprechenden Summenspektren der einzelnen Ruheblöcke zeigt lediglich unkorreliertes Rauschen. Auch kleine metabolische Unterschiede (falls vorhanden) sollten sich jedoch in diesen Differenzspektren abzeichnen.

Im Gegensatz zu allen vorherigen ^{31}P -fMRS-Studien liefert ^{31}P -EPSI nicht nur Daten zu einem speziellen Voxel im visuellen Kortex, sondern auch Informationen über andere Hirnareale. Abbildung 3.28 fasst die Ergebnisse der PCr-Quantifizierung mit der Betrags-Integrationsmethode für die übrigen auswertbaren Voxel zusammen. Abbildung 3.28 a) zeigt zunächst die Lokalisierung der einzelnen Voxel. In Abb. 3.28 b) ist die gemittelte Variation des PCr-Signals der jeweiligen Regionen über den Zeitverlauf aufgetragen. Abbildung 3.28 c) - f) zeigen die entsprechenden *SPSS Box-Plots* (Auswertung für Voxel 1 (visueller Kortex) in Abb. 3.26 e). Bei gepaarten *t*-Tests ergab sich wie erwartet bei keinem der Voxel außerhalb des visuellen Kortex eine statistisch signifikante Veränderung des PCr-Wertes.

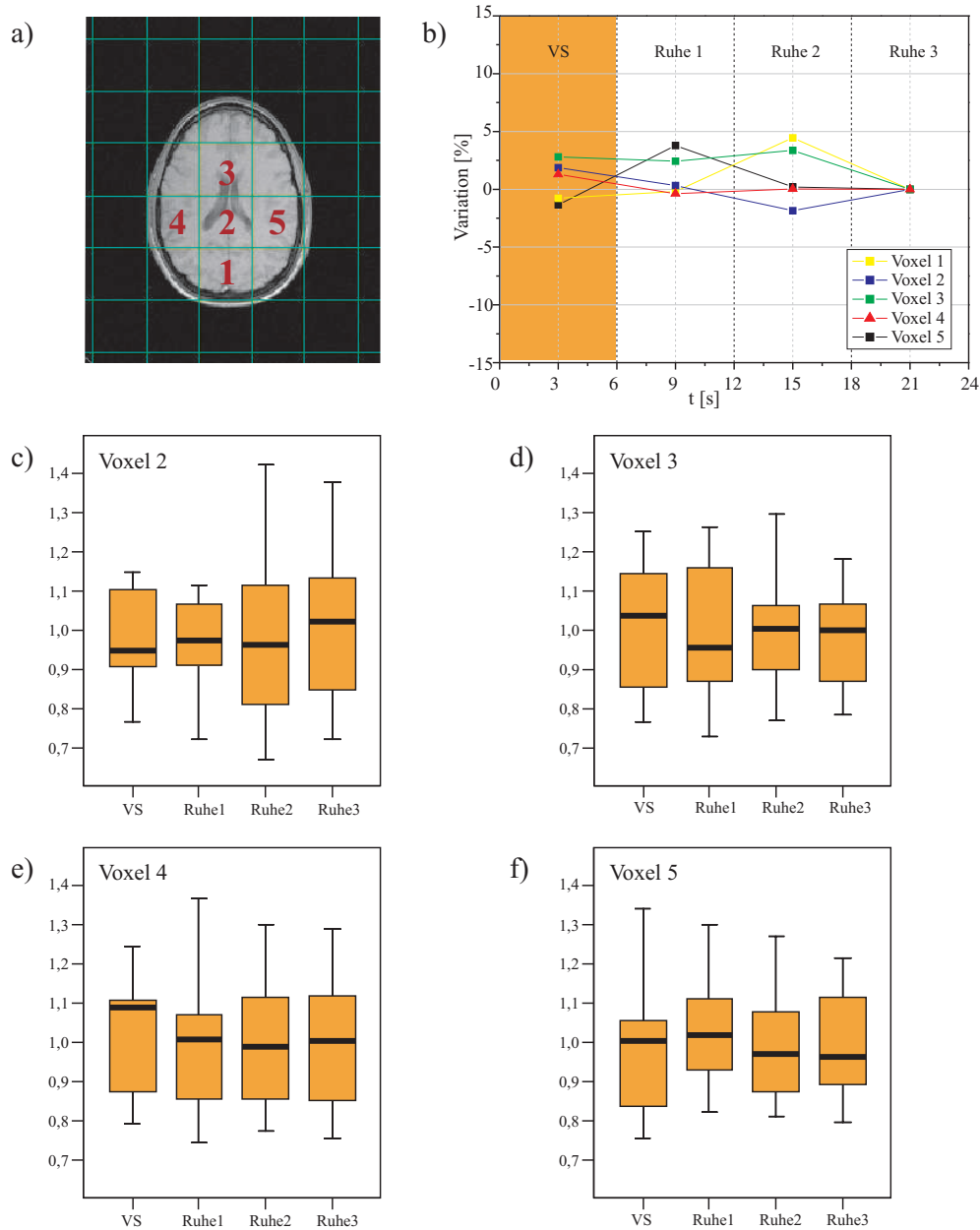


Abb. 3.28: Ergebnisse der PCr-Signalauswertung (Betrags-Integration, Mittelwert für 11 Probanden) für die bei der visuellen Stimulation nicht aktivierten Voxel. a) Lokalisierung der einzelnen Voxel. b) Variation des PCr-Signals aufgetragen über dem Paradigma-Zeitverlauf. c) - f) *SPSS Box-Plots* zu den jeweiligen Arealen. Es zeigt sich bei keinem der Voxel eine statistisch signifikante PCr-Signaländerung während des visuellen Reizes (gepaarter *t*-Test, Signifikanzlevel $p < 0,05$).

Voxel	GM-Anteil [%]	SD [%]	WM-Anteil [%]	SD [%]	Summe [%]	SD [%]
1	51,6	2,9	33,2	4,4	84,7	3,0
2	37,5	3,6	50,0	5,6	87,5	4,3
3	37,5	2,6	48,0	5,7	85,5	4,8
4	48,6	3,7	40,0	3,6	88,6	2,4
5	45,6	3,1	42,7	3,3	88,2	2,9

Tab. 3.6: Segmentierungsergebnisse aller ausgewerteten Voxel (Mittelwerte für 11 Probanden). Die Lokalisierung der Voxel ist in Abb. 3.28 zu sehen. (SD = Standardabweichung)

Die Segmentierungsergebnisse aller ausgewerteten Hirnareale sind in Tab. 3.6 zusammengefasst. Während der GM-Gehalt der einzelnen Voxel zwischen 37 und 52 % schwankte (größter GM-Anteil für das Voxel im visuellen Kortex), blieb die Summe aus GM und WM relativ konstant (etwa 87 %).

Kapitel 4

Diskussion

Die EPSI-Messtechnik gehört zu den schnellsten Methoden der NMR-spektroskopischen Bildgebung. Während sie bei ^1H -MRS-Untersuchungen des Gehirns bereits seit einigen Jahren erfolgreich zum Einsatz kommt [9; 10], wurde die Technik bisher noch nicht zur Detektion der zerebralen ^{31}P -Metaboliten verwendet. In dieser Arbeit gelang erstmals die Implementierung von ^{31}P -EPSI an einer Volumenspule zur Anwendung am Gehirn des Menschen *in vivo*.

Implementierung der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen

Den besonderen Geschwindigkeitsvorteil gewinnt die EPSI-Technik aufgrund einer gleichzeitigen Kodierung von einer räumlichen und der spektralen Dimension. Im Gegensatz zu allen anderen MRS-Methoden wird bei EPSI dabei das Signal während der Anwesenheit von sehr schnellen Auslesegradienten aufgezeichnet (Kap. 2.2).

Alle in dieser Arbeit implementierten ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen arbeiteten mit sinusförmigen Auslesegradienten. Dadurch ist die spektrale Breite direkt mit der Gradientenanstiegszeit verknüpft (Glg. 2.6). Da der verwendete MR-Tomograph über einen unabhängigen zweiten HF-Kanal verfügte, konnte bei allen Sequenzen die ^{31}P -Signalverstärkung aufgrund des Kern-Overhauser-Effekts (*NOE*) heteronuklearer, dipolar gekoppelter Spinsysteme ausgenutzt werden. Insgesamt wurden 8 verschiedene Sequenztypen mit Gradientenanstiegszeiten zwischen $t_{\text{ramp}} = 110\text{--}800\ \mu\text{s}$ implementiert und getestet. Dabei basierte das Sequenz-Grundgerüst auf den ursprünglichen ^{31}P -EPSI-Experimenten von T. Wilhelm, die später bereits von M. Lang zur Doppelresonanz-Methode erweitert wurden (Anwendung mit einer Oberflächenspule am menschlichen Wadenmuskel [12; 13; 14]).

Aufgrund des komplizierten Akquisitionsschemas von EPSI ist die Rekonstruktion der Rohdaten aufwendig. Viele ansonsten nur in der MR-Bildgebung notwendigen Bildkorrekturen müssen auch bei EPSI berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde wurde

eine Softwareumgebung mit graphischen Oberflächen entwickelt, welche die ^{31}P -EPSI-Daten so rekonstruiert, dass sie mit weiterführenden MRS-Auswerteprogrammen analysiert und quantifiziert werden können. Die Rekonstruktionssoftware korrigiert unter anderem verschiedene Phasenartefakte, welche aufgrund der k -Raum-Verschiebung zwischen den geraden und ungeraden Echodaten sowie unterschiedlicher Verzögerungsdauer nach dem HF-Anregungspuls auftreten (Kap. 2.3). Dadurch können lineare Phasenprobleme automatisch weitgehend minimiert werden. Trotzdem bleiben die Daten für gerade und ungerade Echos immer noch mit einem Phasenfaktor behaftet. Diese Problematik ist bereits aus ^1H -EPSI-Implementationen bekannt [9; 10; 56; 64; 132] und kann verschiedene Ursachen haben:

- Während des schnellen Schaltens der sinusförmigen ^{31}P -EPSI-Auslesegradienten wird der k -Raum mit einem zeitlich nicht äquidistanten Messraster abgetastet. Die Synchronisation der Schaltung der Gradienten und der Daten-Auslese ist jedoch nicht immer perfekt. Eine feste Zeitverzögerung resultiert in einer Verschiebung der k -Raum-Trajektorie, was wiederum nach der Fouriertransformation zu Phasenartefakten führen kann (siehe auch Glg. 2.20). Durch eine Bestimmung der tatsächlichen k -Raum-Trajektorie (z.B. gemäß [133]) ist es möglich, diese zeitliche Verzögerung auszumessen, um sie dann bei nachfolgenden ^{31}P -EPSI-Messungen im Vorfeld zu kompensieren. Eine nachträgliche Korrektur ist hingegen nur über die direkte Manipulation der k -Raum-Daten möglich: Durch das zeitlich nicht äquidistante Messraster bedeutet eine konstante Zeitdifferenz eine *ungleichmäßige* Verschiebung der einzelnen k -Raum-Punkte entlang der k_x -Richtung. Als Konsequenz sind die Gradientenechos im k -Raum sowohl nicht auf $k_x = 0$ zentriert, als auch verzerrt. Dies kann nur behoben werden, indem die individuellen Verschiebungen für jeden einzelnen k -Raum-Punkt berechnet und die Daten anschließend auf ein gleichmäßiges k -Raum-Gitter interpoliert werden. Durch ein solches „Gridding“ kann das Echomaximum wieder auf $k_x = 0$ zentriert werden. Da bei ^{31}P -EPSI jedoch mit einer sehr groben Ortsauflösung von nur $N_x = 8$ Punkten gearbeitet wird, sind die Phasenartefakte infolge der nicht perfekten Synchronisation der Gradientenschaltung und der Auslese der Daten eher gering.
- Ein weiterer Grund für Abweichungen von der idealen k -Raum-Trajektorie sind unzureichend kompensierte Wirbelströme sowie induktive Kopplungen zwischen den einzelnen Gradientenspulen beim schnellen Schalten des Auslesegradienten [56; 64]. Diese Abweichungen sind weitere Quellen für Phasenartefakte in den ^{31}P -EPSI-Spektren.
- Zusätzlich existieren in der Probe lokale Magnetfeldgradienten aufgrund von Suszeptibilitäten. Bei den periodisch invertierten Auslesegradienten von ^{31}P -EPSI führt dies wiederum zu einem ungleichmäßigen Abtasten des k -Raumes und konsequenterweise zu Phasendifferenzen zwischen den Datensätzen der geraden und ungeraden Echos.

Vor allem letztere beiden Punkte können bei den EPSI-Messungen nicht kompensiert oder korrigiert werden. Wie in Kap. 2.3.1 diskutiert, wird daher bei den meisten ^1H -EPSI-Implementationen neben der eigentlichen MRS-Messung auch eine Referenzmessung ohne Wassersignalunterdrückung durchgeführt. Die Phase des intensiven Wassersignals wird dann für jedes einzelne Voxel automatisch bestimmt und als Korrektur für die Messung mit Wassersignalunterdrückung verwendet (z.B. [49; 50; 51; 58; 65; 66]). Dieses Vorgehen ist bei ^{31}P -EPSI jedoch nicht möglich: Die Signale aller ^{31}P -Metaboliten sind schlicht zu schwach, als dass eine automatische Phasenkorrektur zuverlässig funktionieren würde. Aus diesem Grund müssen bei ^{31}P -EPSI die Datensätze für gerade und ungerade Echos getrennt und „per Hand“ phasiert werden, bevor sie summiert werden können.

Zu Beginn der ^{31}P -EPSI-Tests musste zunächst das erhebliche Problem der Spike-Artefakte gelöst werden (Kap. 3.1.1). Die Lokalisierung der Störquelle war dabei schwieriger als zunächst gedacht und nahm einige Monate in Anspruch. Erst nachdem die Aufnahme von artefaktfreien ^{31}P -EPSI-Spektren möglich war, konnte mit systematischen Phantommessungen begonnen werden. Die richtige Wahl der Filterbandbreite sowie das richtige Messzeitraster gehörten anschließend zu den wichtigsten Sequenz-Verbesserungen (siehe Kap. 3.1.2, 3.1.3). Dadurch wurde die exakte Funktionsweise der Sequenzen sicher gestellt und schwerwiegende Fehler vermieden. Das korrigierte Phase-cycling (Kap. 3.1.4) verbesserte zusätzlich die spektrale Qualität deutlich: Resonanzen um 0 ppm sind nun frei von Artefakt-Überlagerungen. Dies war eine Grundvoraussetzung für die spätere Quantifizierung der *In-vivo*-Metaboliten in diesem Frequenzbereich (meist PCr).

Optimierung mit Phantommessungen

Ein wichtiger Teilschritt dieser Arbeit war die systematische Untersuchung der Messergebnisse als Funktion aller freien Parameter der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen. Zu diesem Zweck wurden insgesamt vier Phantome mit unterschiedlicher Geometrie und verschiedenen Modelllösungen verwendet (Kap. 2.1.2). Die Optimierung der Messparameter wurde vor allem für die Sequenztypen mit einer spektralen Breite $\geq 1\text{ kHz}$ ($t_{\text{ramp}} \leq 250\text{ }\mu\text{s}$) durchgeführt. Diese Sequenzen können auch ^{31}P -*in-vivo*-Spektren ohne Einfaltungsartefakte darstellen. Die beiden Sequenzen mit längerem t_{ramp} wurden lediglich zu Demonstrationszwecken und zur vollständigen Beschreibung der Sensitivitätscharakteristik verwendet.

Eine genaue Bestimmung der T_1 -Zeit der Resonanzen in den Testflüssigkeiten ermöglichte eine Anregung mit dem Ernst-Winkel und damit eine optimale Signalausbeute. Alle implementierten ^{31}P -EPSI-Sequenztypen lieferten hochaufgelöste ^{31}P -Spektren mit hervorragender spektraler Qualität. Da die Sequenzen mit der gleichen Anzahl von Gradientenechopaaren programmiert wurden, t_{ramp} jedoch variierte, resultierte dies in einer unterschiedlichen spektralen Auflösung. So konnte die 6,5-Hz-Triplettaufspaltung

der PE-Resonanz nur für $t_{ramp} \geq 180 \mu s$ aufgelöst werden. Die deutlich größere Multi-plettaufspaltung der ATP-Resonanzen konnte hingegen mit allen Sequenztypen erfasst werden.

Reproduzierbarkeitstests mit verschiedenen Sequenztypen zeigten im Mittel eine Standardabweichung von 6,3 % für die Signalstärke der PCr-Resonanz verschiedener Phantome. Dies ist ein für die ^{31}P -MRS üblicher Wert, der die Stabilität der ^{31}P -EPSI-Messungen unterstreicht.

Theoretische Berechnungen ergaben für ^{31}P -EPSI mit sinusförmigen Auslesegradienten im Vergleich zum konventionellen ^{31}P -CSI bei gleicher Messzeit eine Reduktion des SNR um 20 % (Kap. 3.3.4). Bei Phantommessungen war der mittlere Signalverlust jedoch etwa 12 % größer als theoretisch vorhergesagt. Dieser Wert stimmt mit den Ergebnissen aus 1H -EPSI Implementationen überein [79]. Mögliche Gründe hierfür sind wahrscheinlich kleine Gradienteninstabilitäten und nicht kompensierte Wirbelstromartefakte durch die extrem kurzen Gradientenanstiegszeiten.

Sensitivitätscharakteristik

Im Vergleich zur 1H -MRS steht in der ^{31}P -MRS nur etwa 1 % der Signalstärke zur Verfügung. Daher war die Optimierung der Messempfindlichkeit der ^{31}P -EPSI-Technik enorm wichtig. In Phantommessungen zeigte sich, dass ^{31}P -EPSI-Sequenzen mit kurzem t_{ramp} ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen als Sequenzen mit längeren Gradientenanstiegszeiten. Ein Vergleich des simulierten und des gemessenen Sensitivitätsverlaufs in Abhängigkeit von t_{ramp} zeigte eine hervorragende Übereinstimmung (Abb. 3.12). Während der Sequenztyp mit $t_{ramp} = 110 \mu s$ die größte Sensitivität aufwies, lieferte die Sequenz mit $t_{ramp} = 200 \mu s$ nur noch 75 % und die Sequenz mit $t_{ramp} = 600 \mu s$ sogar nur noch 45 % diesen Wertes. Die theoretisch maximale Sensitivität würde für noch kürzere Anstiegszeiten in der Größenordnung $t_{ramp} = 50 \mu s$ erreicht werden. Bei Sequenzen mit $t_{ramp} < 110 \mu s$ bestand jedoch die Gefahr von peripheren Nervenstimulationen aufgrund der schnell geschalteten Magnetfeldgradienten [52; 53; 54]; die Messungen wurden daher automatisch von der Sicherheitssoftware des MR-Tomographen gestoppt.

Neben der Variation der Gradientenanstiegszeiten liegt eine zusätzliche Möglichkeit zur Optimierung der ^{31}P -EPSI-Sequenzen in der Veränderung der Länge des Gradientenechozuges auf entweder 128 oder 512 Echopaare. Dies würde zum einen die FID-Auslesedauer t_{aq} und zum anderen die individuell kürzeste Repetitionszeit T_R verändern. Um den Effekt einer Manipulation der Echozuglänge zu beurteilen, kann man Glg. 3.14 aus Kap. 3.3.2 zur Berechnung der Sensitivität in zwei Komponenten unterteilen. Dabei wird wieder davon ausgegangen, dass die Gesamtmesszeit konstant gehalten, während die Anzahl der Wiederholungen ($nav \propto 1/t_{ramp}$) variiert wird. Gleichung 3.14 lässt sich dann in zwei Beiträge aufspalten [76]:

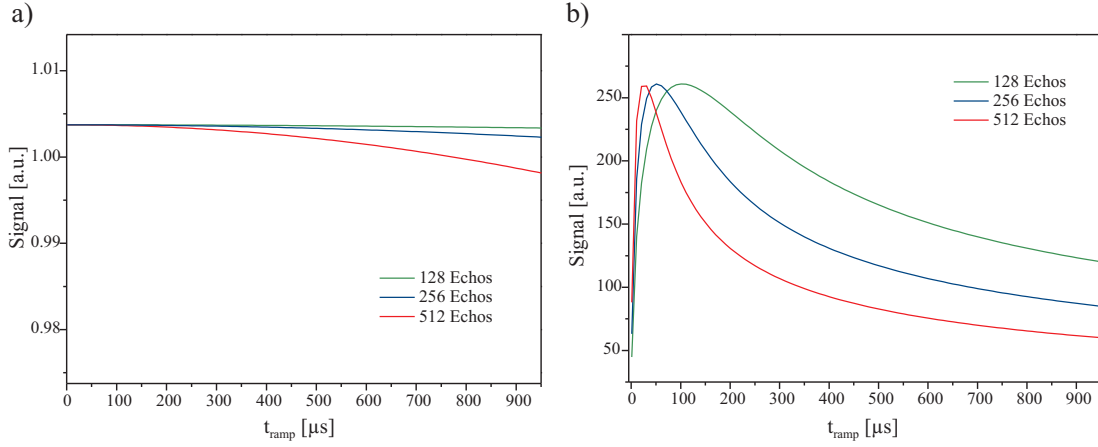


Abb. 4.1: Simulation mit Glg. 3.14 zur Berechnung der Sensitivität von ^{31}P -EPSI. Die funktionale Abhängigkeit lässt sich in zwei Beiträge aufspalten: a) Der Beitrag der bei Ernst-Winkel-Anregung zur Verfügung stehenden Magnetisierung zur Sensitivität. b) Der Einfluss der Fouriertransformation und von t_{aq} auf die Sensitivität. Während sich in a) keine große Abhängigkeit von t_{ramp} und der Echozuglänge ergibt, zeigt sich in b) ein deutlicher Unterschied des Signals in Abhängigkeit von t_{ramp} bei verschiedenen Echozuglängen.

1. Einen Beitrag, welcher die bei minimalem T_R und Ernst-Winkel-Anregung zur Verfügung stehende Magnetisierung beschreibt:

$$\text{SNR}(T_R) \propto \frac{M_0 \cdot (1 - e^{-T_R/T_1})}{\sqrt{1 - e^{-2T_R/T_1}}} \cdot \frac{1}{\sqrt{T_R}}, \quad (4.1)$$

wobei für die minimale Repetitionszeit nach Glg. 2.8 gilt: $T_R \propto N_\delta \cdot t_{ramp}$.

2. Einen Beitrag, welcher den Einfluss der Fouriertransformation und der FID-Akquisitionszeit t_{aq} wiedergibt:

$$\text{SNR}(t_{aq}) \propto \frac{T_2^* \cdot (1 - e^{-t_{aq}/T_2^*})}{\sqrt{t_{aq}}}, \quad (4.2)$$

wobei die Akquisitionszeit nach Glg. 2.7 direkt proportional zu t_{ramp} und N_δ ist.

Abbildung 4.1 zeigt den simulierten Verlauf der beiden Beiträge in Abhängigkeit von t_{ramp} für verschiedene Echozuglängen (128, 256 und 512 Echopaare; $T_1 = 6$ s, $T_2^* = 42$ ms).

In Abb. 4.1 a) ist zu erkennen, dass die Magnetisierung über den relevanten t_{ramp} -Bereich und für unterschiedliche Echozuglängen quasi konstant bleibt: Die Veränderung der minimalen Repetitionszeit hat bei den ohnehin schon sehr kurzen Werten für t_{ramp} (und damit für T_R) keinen nennenswerten Einfluss mehr auf die Magnetisierung und damit auf die Sensitivität.

Abbildung 4.1 b) zeigt jedoch eine deutliche Abhängigkeit des Signals von t_{ramp} (und damit von t_{aq}) sowie von der Echozuglänge. Der charakteristische Verlauf der Sensitivitätskurven in Abb. 3.11 und 3.12 (Kap. 3.3) ist demnach im wesentlichen durch die unterschiedliche FID-Akquisitionszeit in Abhängigkeit von t_{ramp} zu erklären. Die Veränderung der Echozuglänge führt zu einer Verschiebung der Kurven: Eine Verlängerung der Auslesezeit auf $N_\delta = 512$ resultiert in einem ungünstigeren Sensitivitätsverlauf, bei dem das Maximum bei noch kürzerem t_{ramp} erreicht wird und die Kurve zu längerem t_{ramp} sehr schnell abfällt. Bei einer Reduktion der Ausleselänge auf $N_\delta = 128$ verschiebt sich das Maximum jedoch in den Bereich um $t_{ramp} = 100 \mu s$. Im Vergleich zu der in dieser Arbeit benutzten Echozuglänge von $N_\delta = 256$ ergäbe sich für die ^{31}P -EPSI-Sequenz mit der kürzest möglichen Gradientenanstiegszeit von $110 \mu s$ eine Verbesserung der Sensitivität um etwa 12 %. Diese reduzierte Echozuglänge auf 128 Echos würde in diesem Beispiel wiederum zu einer Verminderung der spektralen Auflösung auf nur noch 17,8 Hz führen. Damit wäre die Multipllettstruktur einiger ^{31}P -Resonanzen, wie z.B. ATP, kaum auflösbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Reduktion der Echozuglänge unter Umständen eine geringe Verbesserung der Sensitivität bringt, was jedoch auf Kosten der spektralen Auflösung geht. Im Gegensatz dazu stellt die bei allen ^{31}P -EPSI-Sequenzen implementierte Echozuglänge von 256 Echos einen sehr guten Kompromiss aus Signalstärke und Auflösung dar.

Alternative Gradientenverläufe

Die für ^{31}P -EPSI notwendigen kurzen Gradientenanstiegszeiten wurden bei dem benutzten MR-Tomographen mit Hilfe einer speziellen Komponente realisiert, die als *EPI-Booster* bezeichnet wird (Kap. 2.1.1). Dieses System bietet nur sinusförmige Gradientenverläufe. Die Gradientensysteme der neueren MR-Tomographen-Generation erlauben jedoch lineare Gradient-Rampen mit noch kürzeren Anstiegszeiten. Daher sind auch alternative Gradientenverläufe bei ^{31}P -EPSI denkbar. Neben den hier verwendeten sinusförmigen Gradienten könnten ebenso trapezförmige Auslesegradienten benutzt werden. Dabei kann die Datenaufnahme bereits während den Gradientenanstiegsflanken gestartet werden (*ramp-sampling*) oder nur das konstante Ausleseplateau nach Erreichen der maximalen Gradientenstärke verwendet werden (*plateau-sampling*). Damit die Daten gleichmäßig im k -Raum verteilt sind, muß im Falle des *ramp-sampling* auf den Gradientenrampen (wie bei sinusförmigen Gradienten) ein zeitlich nicht äquidistantes Aufnahmeraster benutzt werden.

Geht man davon aus, dass man bei allen drei Gradientenverläufen den selben k -Raum Bereich erfassen möchte und dabei die spektrale Breite konstant gehalten werden soll ($\Delta\tau = \text{konst.}$), so muss in Abhängigkeit des Gradientenverlaufs eine unterschiedliche maximale Gradientenamplitude G_{max} benutzt werden. Für einen sinusförmigen Auslesegradienten kann G_{max} direkt aus Glg. 2.2 gewonnen werden. Die maximalen Amplituden für die trapezförmige Gradientenform mit *ramp-sampling* und nur *plateau-sampling*

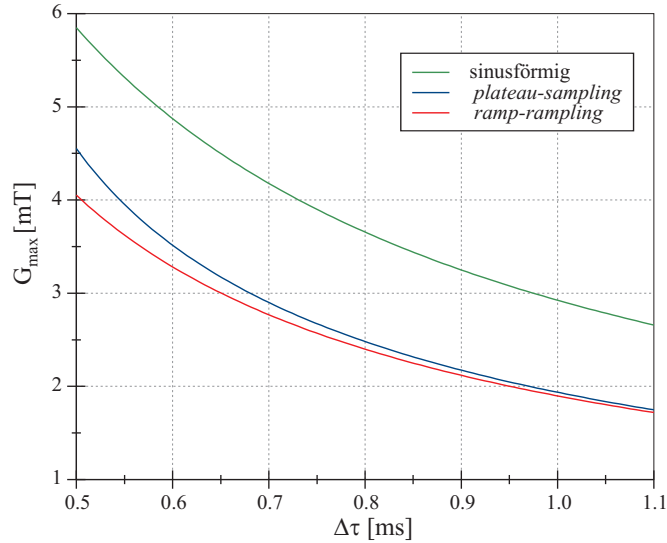


Abb. 4.2: Maximal notwendige Gradientenstärke G_{max} für drei verschiedene Formen des Auslesegradienten (sinusförmig, trapezförmig mit *ramp-sampling* und nur *plateau-sampling*) aufgetragen über dem zeitlichen Abstand der Gradientenechos $\Delta\tau$ ($\Delta\tau$ = spektrale *dwell time*).

berechnen sich analog dazu. Die notwendige Filterbandbreite $\delta\nu$ ist abhängig von G_{max} (Glg. 2.10) und variiert demnach mit der Form des verwendeten Auslesegradienten. Da die Quadratwurzel von $\delta\nu$ in die Sensitivität von ^{31}P -EPSI eingeht (Glg. 3.14), bietet die Form der Auslesegradienten Potential für weitere Verbesserungen der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen.

Abbildung 4.2 zeigt die notwendige maximale Amplitude des Auslesegradienten für die drei verschiedenen Gradientenformen, aufgetragen über der spektralen *dwell time* $\Delta\tau$. Annahmen der Simulation: Schnellst mögliche Gradientenanstiegszeit für die trapezförmigen Gradienten = 200 T/m/s (entspricht dem *Sonata* Gradientensystem, Siemens Medical Solutions, Erlangen [58]), FOV = (500 mm)², 8×8 Matrix. Es zeigt sich, dass G_{max} bei sinusförmigen Auslesegradienten im Vergleich zu den anderen beiden Gradientenformen immer deutlich erhöht ist. Beim *plateau-sampling* wird ebenfalls eine etwas höhere Amplitude als beim *ramp-sampling* benötigt, da die Anstiegszeiten (in etwa 10-20 μs) nicht zur Datenaufnahme genutzt werden können. Bei sinusförmigen Lesegradienten ist demnach immer die größte Filterbandbreite notwendig, was wiederum zur kleinsten Sensitivität führt.

Eine zeitlich ungleichmäßige Datenaufnahme an den Gradientenanstiegsflanken, wie sie bei dieser Betrachtung vorausgesetzt wurde, ist bei den meisten neueren MR-Tomographen nicht mehr möglich. Hier muss immer mit konstanten Zeitintervallen gearbeitet werden, was das nachträgliche Interpolieren der Daten auf ein äquidistantes k -Raumgitter erfordert. Die von Pipe et al. berechnete SNR-Abhängigkeit liefert in diesem Fall ähnliche Ergebnisse, wie die obige Betrachtung für eine zeitlich variable Datenaufnahme

[78]: Trapezförmige Auslesegradienten mit *ramp-sampling* liefern im Vergleich zu den anderen beiden Gradientenformen die höchste Sensitivität.

Ein großer Nachteil der trapezförmigen Gradientenformen ist jedoch generell eine deutlich höhere Lärmbelastung im Vergleich zu sinusförmigen Gradienten [134], was unter Umständen deren Anwendung stark einschränkt.

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI am menschlichen Gehirn *in vivo*

Die in Kap. 3.4.2 vorgestellten Spektren demonstrieren erstmals erfolgreich die Möglichkeit einer Untersuchung der zerebralen ^{31}P -Metaboliten mit Hilfe von ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI *in vivo*.

Da die Relaxationszeiten der ^{31}P -Metaboliten *in vivo* in der gleichen Größenordnung der T_1 - und der T_2^* -Zeiten bei Phantommessungen lagen, gelten die Ergebnisse der vorangegangenen Sensitivitätsdiskussion generell auch für die ^{31}P -EPSI-Anwendung am Gehirn. Obwohl das größte SNR bei der Sequenzvariante $t_{\text{ramp}} = 110 \mu\text{s}$ erwartet wird, kam diese Sequenz bei *In-vivo*-Messungen nicht zum Einsatz: Die starke Lärmbelastung durch die extrem schnellen Gradientenschaltungen war den Probanden über einen Zeitraum von mindestens 10 min nicht zumutbar. Daher wurden für Messungen am Menschen die Sequenzvarianten mit $t_{\text{ramp}} = 130 - 250 \mu\text{s}$ benutzt. Letztere lieferten alle eine ausreichende spektrale Breite zur Darstellung sämtlicher endogener ^{31}P -Metaboliten im Gehirn. Vor allem die Sequenz mit $t_{\text{ramp}} = 150 \mu\text{s}$ stellte sich als hervorragender Kompromiss für die spektrale Auflösung, Signalstärke und Lärmbelastung heraus.

Bei insgesamt 18 Probanden konnten mit allen verwendeten ^{31}P -EPSI-Sequenzen hochaufgelöste und lokalisierte Phosphor-Spektren gewonnen werden. Die spektrale Qualität erlaubte die problemlose Quantifizierung aller ^{31}P -Resonanzen durch einen spektralen Fit mit dem *AMARES*-Algorithmus aus dem Programmpaket *jMRUI* (Kap. 2.3.2). Dabei bestätigten sich die Sensitivitäts-Ergebnisse der Phantommessungen: Sequenzen mit kürzeren Gradientenanstiegszeiten lieferten eine höhere Sensitivität als langsamere Sequenzen. Bei *In-vivo*-Messungen fand sich eine Sensitivitäts-Reduktion der Sequenz $t_{\text{ramp}} = 200 \mu\text{s}$ im Vergleich zu $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$ von etwa 19 %, während Phantommessungen eine Reduktion um 17 % ergaben.

Aufgrund der geringen Sensitivität muss in der ^{31}P -MRS immer mit großen Messvolumina gearbeitet werden. Dies gilt natürlich auch für die ^{31}P -EPSI-Messtechnik. Systematische *In-vivo*-Tests ergaben für die Sequenzvariante mit $t_{\text{ramp}} = 130 \mu\text{s}$ und einer Voxelgröße von 100 ml ($\text{FOV} = (400 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) eine Gesamtmessdauer von mindestens 10 min, um noch eine valide Quantifizierung der Resonanzen zu erlauben. Für Sequenzen mit längeren Gradientenanstiegszeiten lag die Mindestmessdauer gemäß der Sensitivitätscharakteristik von ^{31}P -EPSI entsprechend höher.

Die Standardabweichung der PCr-Intensität lag für Reproduzierbarkeitstests *in vivo* bei etwa 6 - 7 %. Damit bewegt sich ^{31}P -EPSI im Bereich der Unsicherheit des ^{31}P -CSI. Dies belegt nochmals die Stabilität der neu implementierten Methode.

Funktionelle Untersuchung des Gehirn-Metabolismus mit ^{31}P -EPSI

Im Gegensatz zu allen anderen ^{31}P -MRS-Messtechniken, liefert ^{31}P -EPSI sowohl eine exakte Lokalisierung der Messung als auch gleichzeitig eine hohe zeitliche Auflösung. Daher eignet es sich hervorragend für eine funktionelle Untersuchung der Phosphate des Energiestoffwechsels im Gehirn während und nach einem sehr kurzen visuellen Reiz. Während die meisten bisherigen ^{31}P -fMRS Studien lediglich die metabolische Reaktion des Gehirns auf einen Stimulus von mehreren Minuten untersuchen konnten, liefert ^{31}P -fEPSI Informationen über die biochemischen Vorgänge während den ersten Sekunden einer gesteigerten neuronalen Aktivität. Da man davon ausgeht, dass sich die Prozesse des Energiestoffwechsels im Gehirn auf sehr kurzen Zeitskalen abspielen, bot eine funktionelle ^{31}P -EPSI-Studie damit die Möglichkeit, neue Erkenntnisse über die Funktionsweise des Hirnmetabolismus zu gewinnen.

Die fEPSI-Studie wurde an insgesamt 11 Probanden durchgeführt. Einem 6 s langen visuellen Reiz folgten drei Ruheblöcke von ebenfalls je 6 s. Die Quantifizierung der PCr-Resonanz in einem Voxel im visuellen Kortex ergab sowohl für den spektralen Fit mit *jMRUI* als auch durch die Betragsintegration der Resonanz *keine* signifikante Veränderung während des Stimulus im Vergleich zu allen drei Ruhephasen. Die Variation des über alle Probanden gemittelten PCr-Niveaus war sehr klein und lag lediglich bei $\pm 2 - 3 \%$. Differenzspektren zwischen der Stimulation und den Ruheblöcken zeigten keine Anzeichen von metabolischen Veränderungen. Gleichzeitig blieb auch der intrazelluläre pH-Wert nahezu konstant ($7,02 \pm 0,01$). Ohne eine Veränderung des Energiestoffwechsels kann ein Ansteigen des pH-Wertes das *CK*-Gleichgewicht hin zu einem erhöhten PCr-Niveau verschieben [126; 127]. Tatsächlich wurde in früheren fMRS-Studien auch eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes detektiert [95]. Es wurde spekuliert, dass dies unter Umständen der PCr-Reduktion während neuronaler Stimulation entgegenwirken kann, so dass in einer fMRS-Untersuchung die Gleichgewichtskonzentrationen der ^{31}P -Metaboliten gerade unverändert bleiben [94; 124; 126]. Da es bei der fEPSI-Studie jedoch weder bei den PCr-Konzentrationen noch beim pH-Wert zu signifikanten Veränderungen kommt, kann man davon ausgehen, dass dieser Kompensationseffekt nicht eingetreten ist.

Segmentierungsergebnisse des Voxels im visuellen Kortex zeigten im Mittel einen sehr geringen Anteil an CSF und einen hohen GM-Gehalt von etwa 52 %. Die geringe Sensitivität bei ^{31}P -EPSI erfordert sehr große Voxeldimensionen von $(50 \times 50 \times 40 \text{ mm}^3) = 100 \text{ ml}$. Dadurch enthält das Messvolumen im visuellen Kortex auch einen großen Anteil an nicht aktivierten Hirnarealen. Dies wird in Abb. 3.26 deutlich: Die in der BOLD-Karte aktivierten Hirnregionen füllen das MRSI-Voxel nur etwa zur Hälfte aus. Diese

Partial-Volume-Effekte sind generell die Hauptlimitation der funktionellen ^{31}P -MRS. Sehr kleine metabolische Veränderungen werden weiter „verdünnt“ und können dadurch unter Umständen nicht beobachtet werden. Diese Problematik gilt natürlich auch für ^{31}P -EPSI. Eine kleinere Voxelgröße würde jedoch zu einer Verminderung des SNR führen, was die Ergebnisse der Quantifizierung der Spektren deutlich unsicherer machen würde. Um diesen Effekt zu kompensieren, müsste im Gegenzug die Gesamtmesszeit für jedes Einzelspektrum erhöht werden, was jedoch die Zeitauflösung verschlechtern würde: Bei einer Verkleinerung des Voxels auf 64 ml ($\text{FOV} = (320 \text{ mm})^2$, $\text{TH} = 40 \text{ mm}$) würde die Zeitauflösung nur noch 15 s betragen, wenn dabei die Gesamtdauer der Untersuchung konstant gehalten werden soll. Dadurch würde sich die Möglichkeit, schnelle metabolische Prozesse zu detektieren, deutlich einschränken.

Zusammengefasst bleibt festzuhalten, dass mit der funktionellen ^{31}P -EPSI-Studie an 11 Probanden für die gegebenen Rahmenbedingungen *keine* signifikanten Änderungen der PCr-Konzentration während den ersten 6 s einer visuellen Stimulation detektiert werden konnte. Bei einer intrinsischen Unsicherheit des Quantifizierungsergebnisses von etwa 5-7 % deutet dies darauf hin, dass, falls es eine Veränderung der Konzentration der energiereichen Phosphate des *CK*-Zyklus unter gesteigerter neuronaler Aktivität gibt, diese nur sehr gering ist und sich im Bereich $< 5 \%$ bewegen muss. Dies würde bei einer PCr-*in-vivo*-Konzentration von etwa 3,4 mMol [43] eine Konzentrationsänderung von lediglich 0,2 mMol bedeuten.

Damit bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit fMRS-Studien der Vergangenheit, bei denen lange visuelle Stimuli von mindestens 6 min benutzt wurden (Tab. 3.5). Die detektierten, sehr drastischen PCr-Veränderungen aus älteren Studien [92; 93] konnten auch bei anderen jüngeren Untersuchungen nicht weiter bestätigt werden. Teilweise wurden diese Befunde sogar durch eine weitere Studie der gleichen Arbeitsgruppe in Frage gestellt (siehe [92] und [122]). Die besonders groben Lokalisierungsmethoden (teilweise Anregung einer kompletten Schicht) und die geringe Sensitivität der niedrigen Feldstärken jener älteren Arbeiten sind mögliche Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse. Mit der gesteigerten Sensitivität der in letzter Zeit zugänglichen sehr hohen Feldstärken von 7 T können *Partial-Volume*-Effekte weitestgehend minimiert werden und man ist in der Lage, ausschließlich aktivierte Hirnregionen in die Auswertung der Daten einzubeziehen. Doch auch hier fand man, wenn überhaupt, nur sehr geringe PCr-Veränderungen unter andauernder visuellen Stimulation: Lei et al. berichteten lediglich von einer marginalen PCr-Reduktion um $-4 \pm 4 \%$ [109]. Tkac et al. fanden in einer Tierstudie bei noch höherem Feld von 9,4 T keine signifikante Variation aller quantifizierten Metaboliten - darunter auch PCr [123]. Diese Ergebnisse wurden durch Mangia et al. unterstützt, welche in einer Human-Studie bei 7 T ebenfalls feststellen, dass sich alle metabolischen Veränderungen bei andauernder visuellen Stimulation innerhalb der Detektionsschwelle von 0,2 mMol bewegen müssen [89; 135].

Die Ergebnisse der fEPSI-Studie dieser Arbeit liefern im Gegenzug zeitlich hochaufgelöste Informationen zu den metabolischen Abläufen im Gehirn bei einem nur sehr kurz andauernden Stimulus und zu der direkt danach folgenden Ruhephase. Es zeigt

sich, dass es auch in den ersten Sekunden einer gesteigerten neuronalen Aktivität zu keinem signifikanten Rückgang der PCr-Konzentration kommt. Hier widersprechen die Ergebnisse der bisher einzigen Studie mit ähnlicher Zeitauflösung: Rango et al. [95] fanden bei einem kurzen visuellen Reiz von 3,5 s eine starke PCr-Reduktion von -18 %. Die Erholungshalbwertszeit lag bei 4 s. Dies würde jedoch bedeuten, dass noch einige Sekunden nach dem eigentlichen Reiz die Fähigkeit des Gehirns reduziert wäre, über die *CK*-Reaktion genügend Energie für einen erneuten Stimulus bereitzustellen. Eine solche defizitäre Funktionsweise des Energiemetabolismus ist bisher hauptsächlich aus dem Muskel bekannt und gilt für das Gehirn eher als unwahrscheinlich. Rango et al. arbeiteten im Vergleich zu der fEPSI-Studie mit einem noch kürzeren visuellen Reiz von 3,5 s. Selbst wenn der PCr-Einbruch nur in den ersten 3 s einer Stimulation einsetzen würde, sollte sich die starke Veränderung, wie sie Rango et al. fanden, bei einer angenommenen Erholungshalbwertszeit von 4 s auch bei der zeitlichen Auflösung von 6 s zeigen. Obwohl bei den fEPSI-Messungen das Voxel im visuellen Kortex nur etwa zur Hälfte mit aktivierten Hirnarealen ausgefüllt war (Abb. 3.26), würden die 18 % PCr-Reduktion der Rango-Studie auch bei fEPSI zu einer signifikanten Veränderung in der Größenordnung um 10 % führen. Dies ist nicht der Fall. Vielmehr lassen die Ergebnisse der fEPSI-Studie in dieser Arbeit den Schluss zu, dass es auch bei kurzen visuellen Reizen von 6 s zu keiner drastischen Veränderung der PCr-Konzentration im visuellen Kortex kommt. Damit kommen auch Adaptionseffekte des Auges und des Gehirns, wie sie teilweise zur Erklärung der Ergebnisse der *lang andauernden* visuellen Reize herangezogen wurden [124], kaum in Betracht.

Es gibt verschiedene Erklärungsversuche für die, wenn überhaupt nur sehr geringen, Veränderungen der PCr-Konzentration unter visueller Stimulation:

- Zum einen scheinen die Ergebnisse dieser Arbeit die Hypothesen von Fox et al. zu bestätigen, nach denen eine gesteigerte Gehirnaktivität relativ zum hohen Ruheenergiebedarf gesehen nur sehr wenig zusätzliche Energie benötigt [96; 112]. Tatsächlich fordert das Gehirn einen enorm großen Anteil des Ruheenergiebedarfs des Körpers. Der größte Teil dieser Energie wird über die Oxidation von Glukose gewonnen. Dem *CK*-Zyklus wird eine wichtige Rolle bei der schnellen Abpufferung eines erhöhten Energiebedarfs unter gesteigerter neuronaler Aktivität zugesprochen [94; 103]. Dennoch beträgt die PCr-Konzentration im Muskel etwa das 7,5-fache der Konzentration im menschlichen Gehirn [43]. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass neuronale Aktivität nur einen gering erhöhten Energiebedarf fordert, denn das Gehirn ist offensichtlich nicht darauf eingerichtet, im Vergleich zum Ruheenergiebedarf zusätzlich besonders viel Energie bereitzustellen.
- Zum anderen scheinen im Gehirn weitere Mechanismen zur schnellen ATP-Gewinnung eine wichtigere Rolle zu spielen, als man es aus dem Muskel kennt. Dort äußert sich der zusätzliche Energiebedarf selbst bei geringen Belastungen bereits in einem starken Abfall von PCr [12; 104; 116; 117; 118]. So scheinen im Gehirn die schnellen Methoden zur Energiebereitstellung der ATP_{synt} gemeinsam mit den

Glykogenspeichern der Astrozyten offenbar schon zu Beginn der Stimulation eine deutlich größere Rolle zu spielen. Die Tatsache, dass bei der fEPSI-Studie mit einer Zeitauflösung von 6 s keine signifikante PCr-Reduktion detektiert wurde, könnte auch darauf hindeuten, dass wenn es überhaupt unter neuronaler Aktivität zu großen metabolischen Veränderungen kommt, diese auf extrem kurzen Zeitskalen ablaufen und bereits nach wenigen Sekunden komplett kompensiert sind.

Am wahrscheinlichsten ist eine Synthese all dieser Erklärungsversuche: Der Energiemetabolismus im Gehirn ist ein deutlich komplexeres Konstrukt, als z.B. im Muskel. Oxidative Phosphorylierung, Glykolyse und *CK*-Reaktion stehen hier in einem komplexen Zusammenhang. Gleichzeitig verdichten sich die Anzeichen, dass eine gesteigerte neuronale Aktivität relativ zum Ruheenergiebedarf nur wenig zusätzliche Energie benötigt.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Implementierung und Optimierung verschiedener Sequenztypen zur echo-planaren Phosphor-31-NMR-spektroskopischen Bildgebung des Gehirns des Menschen *in vivo* an einem klinischen Ganzkörper-Magnetresonanztomographen bei einer Feldstärke von 1,5 T.

Seit der ersten erfolgreichen Anwendung der EPSI-Technik am menschlichen Gehirn durch Posse et al. [9; 10] findet diese Methode ausschließlich im Rahmen der Protonen- ^1H -MRS Anwendung in der Hirn-Forschung. Obwohl bei der ^{31}P -MRS in etwa nur 1 % der Signalstärke der ^1H -MRS zur Verfügung steht, ermöglichten die Entwicklungen dieser Arbeit erstmals die Untersuchung der zerebralen ^{31}P -Metaboliten mit Hilfe von EPSI.

Insgesamt wurden acht verschiedene ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Messesequenzen mit unterschiedlicher spektraler Breite (313 Hz - 2,27 kHz) zur Anwendung mit einer ^1H -/ ^{31}P -doppelresonanten, zirkular polarisierten Kopfspule entwickelt. Basierend auf älteren ^{31}P -EPSI-Sequenzen von T. Wilhelm und M. Lang [13; 14] (Anwendung mit einer Oberflächenspule am Wadenmuskel) konnte durch systematische Optimierung der Messparameter die Sensitivität der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen deutlich gesteigert werden. Obwohl die zerebrale Konzentration der ^{31}P -Metaboliten im Vergleich zum Skelett-Muskel deutlich geringer ist (für PCr etwa um den Faktor 7,5 [43]) ermöglichte dies erstmals die spektral hochaufgelöste NMR-spektroskopische Untersuchung des Gehirns mit Hilfe von ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI. Ein Vergleich der simulierten Sensitivitätscharakteristik zeigte eine hervorragende Übereinstimmung mit Messungen an Modelllösungen. In *In-vivo*-Messungen an insgesamt 18 gesunden Probanden konnten diese Ergebnisse verifiziert werden.

Neben der Implementierung der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen war vor allem die Entwicklung einer benutzerfreundlichen Softwareumgebung mit graphischen Oberflächen

zur aufwendigen Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Rohdaten ein zentrales Thema. Dabei wurde das Programmpaket so konzipiert, dass es Schnittstellen zu den wichtigsten MRSI-Auswerteprogrammen bereithält, damit die Daten dort problemlos importiert und quantifiziert werden können.

Die EPSI-Technik gehört zu den schnellsten Methoden der NMR-spektroskopischen-Bildgebung. Im Vergleich zu der Standard-MRSI (CSI) erlaubt sie die Aufnahme eines kompletten Datensatzes in nur einem Bruchteil der Messzeit. Dieser Vorteil geht jedoch zu Lasten der Sensitivität, so dass EPSI mit sinusförmigen Auslesegradienten selbst bei gleicher Gesamtmesszeit theoretisch bestenfalls 80 % der Signalstärke von CSI erreichen kann. Bei der ^1H -MRS ist dieser Signalverlust oftmals akzeptabel: Die hohe Geschwindigkeit von EPSI ermöglicht überhaupt erst die Aufnahme von hochauflösten 3D-Spektroskopie-Datensätzen *in vivo*. Bei der ^{31}P -MRS führt jedoch eine zusätzliche Reduktion des ohnehin schon sehr kleinen Messsignals zu größeren Problemen und erfordert eine Vergrößerung des Messvolumens oder eine Verlängerung der Messzeit. Die entscheidenden Vorteile des ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI im Vergleich zum konventionellen ^{31}P -CSI liegen daher weniger in der schnellen Aufnahme eines volumetrischen MRSI-Datensatzes, sondern eher in der hohen Zeitauflösung: Bei ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI lässt sich die Gesamtmessdauer in viele extrem kurze Einzelmessungen unterteilen. Dies eröffnet die Möglichkeit, im Rahmen einer funktionellen ^{31}P -MRS-Untersuchung, die Stoffwechselprozesse im menschlichen Gehirn auf kurzen Zeitskalen zu studieren. Mit solchen fMRS-Studien ist man in der Lage, den Metabolismus des Gehirns bei verschiedensten Stimuli zu untersuchen. Während man bei konventionellen fMRI-Studien die Aktivierung eines bestimmten Hirnareals lediglich durch den sekundären Effekt eines erhöhten Blutflusses (BOLD-Effekt) nachweisen kann, erhält man bei der fMRS direkt biochemische Informationen über die zerebralen Stoffwechselvorgänge bei gesteigerter neuronaler Aktivität.

Mit Hilfe der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Technik konnte im Rahmen einer funktionellen ^{31}P -EPSI-Studie an 11 gesunden Probanden die metabolische Antwort des menschlichen Gehirns während und nach einer kurzen visuellen Stimulation untersucht werden. Durch die hohe Zeitauflösung von nur 6 s bot diese fEPSI-Studie damit erstmals die Möglichkeit, mit einer exakten Lokalisierung die Resonanzen der energiereichen Phosphate des Hirn-Metabolismus während den ersten Sekunden einer gesteigerten neuronalen Aktivität zu beobachten. Von besonderem Interesse war hierbei die PCr-Resonanz, welche eine zentrale Rolle bei der schnellen Abpufferung eines ATP-Abbaus über den Creatin-Kinase Zyklus spielt.

Die Auswertung der fEPSI-Daten zeigte keine signifikante Veränderung der PCr-Konzentration weder während dem kurzen visuellen Reiz noch in den nachfolgenden Ruhephasen. Dieses Ergebnis fügt sich in die jüngeren Erkenntnisse bei Studien mit längerer Stimulation und höheren B_0 -Feldern ein, liefert jedoch erstmals neue Informationen über die metabolische Funktionsweise des Gehirns in den ersten Sekunden gesteigerter neuronaler Aktivität. Es stützt die immer noch sehr kontrovers diskutierte Hypothese, nach der eine gesteigerte Hirnaktivität relativ zum hohen Ruheenergiebedarf gesehen

nur sehr wenig zusätzliche Energie benötigt. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass der Energiemetabolismus des menschlichen Gehirns ein komplexeres Konstrukt darstellt als im Muskel: Neben der *CK*-Reaktion scheinen auch andere Mechanismen zur schnellen ATP-Synthetisierung eine wichtige Rolle bei der kurzfristigen Energiebereitstellung zu spielen.

Ausblick

Die gesteigerte Sensitivität der NMR-Spektroskopie bei den inzwischen auch für die Human-Anwendung zugänglichen höheren Feldstärken von 3 - 7 T bringt enorme Vorteile für künftige ^{31}P -EPSI-Anwendungen. Während die ^1H -MRS schon seit längerem bei solch hohen Magnetfeldern zum Einsatz kommt, befindet sich die Hochfeld-Human- ^{31}P -MRS immer noch in ihren Anfängen. Erste Experimente lieferten jedoch ermutigende Ergebnisse [136]: Die ^{31}P -MRS scheint im besonderen Maße von der höheren Feldstärke zu profitieren. Während ^1H -EPSI bereits bei Feldern $> 3\text{ T}$ zum Einsatz kommt [48; 58] und auch schon mit schneller, paralleler Bildgebungstechnik kombiniert wurde [137], fehlen bei der ^{31}P -MRS bisher jegliche Ansätze von schnellen MRSI-Techniken für hohes B_0 . Hier liegt das Potential von ^{31}P -EPSI, da der Sensitivitätsnachteil von EPSI im Vergleich zu CSI unbedeutender wird. Dies bietet ideale Voraussetzungen für weitere funktionelle Untersuchungen des Hirnmetabolismus. So würde eine fEPSI-Studie bei 3 T entweder eine Halbierung des Voxelvolumens oder eine Verbesserung der Zeitauflösung auf nur noch 1,5 s erlauben. Bei noch höheren Feldern ist es sogar denkbar, Konzentrationsänderungen der zerebralen Phosphate (zumindest von PCr) auf Zeitskalen unter einer Sekunde zu beobachten. Zusätzlich könnten störende *Partial-Volume*-Effekte weitgehend ausgeschlossen werden. Von solchen Ultrahochfeld- ^{31}P -EPSI-Studien sind neue Einblicke in die komplizierten Vorgänge des Energiestoffwechsels unseres Gehirns zu erwarten.

Eine weitere Anwendung von X-Kern-EPSI dürfte sich in Zukunft im Bereich der hyperpolarisierten Spinsysteme eröffnen. Deren Polarisation übertrifft bei weitem die thermische Magnetisierung [138]. Es stellt sich bei diesen Techniken also nicht mehr die Frage der Signalstärke und sie sind daher ideal für schnelle Akquisitionstechniken. Neben den bereits etablierten Anwendungen mit ^{13}C [139] und ^3He [140] gelangen Schröder et al. vor kurzem in einem molekularen Biosensor die erfolgreiche Verknüpfung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe mit einem gewünschten Zielmolekül [141]. Mit der erzielten Sensitivitätsverbesserung um den Faktor 10.000 konnte damit ein wichtiger Schritt zur Molekularen Bildgebung mit Hilfe der MR-Tomographie gemacht werden. Bei Kombination der EPSI-Technik mit Hyperpolarisation kann deren Geschwindigkeitsvorteil im Vergleich zu CSI voll ausgeschöpft werden: Die Zeit für die Aufnahme eines vollständigen Datensatzes ist vor allem bei hoher räumlicher Auflösung deutlich reduziert. Zusätzlich kann die Anzahl der notwendigen HF-Anregungen drastisch verringert werden, was ebenfalls Vorteile im Vergleich zu den Kleinstwinkelanregungen von CSI bringt.

Bei den höheren Feldstärken neuerer MR-Tomographen werden in Zukunft schnelle NMR-spektroskopische Bildgebungsmethoden eine immer wichtigere Rolle spielen. ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI bietet aufgrund seiner hervorragenden Zeitauflösung die Möglichkeit, die gesteigerte Sensitivität dieser neuen Tomographen-Generation zu verbesserten funktionellen Untersuchungen des Gehirnmetabolismus zu nutzen.

Anhang A

Sequenz

A.1 Aufbau der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz

Abbildung A.1 zeigt die Struktur der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen, wie sie in PARGEN (PARAmeter GENerator; Siemens Medical Solutions, Erlangen) implementiert und programmiert wurde.

EPSI stellt eine Kombination dar aus hochauflösender Spektroskopie- und Bildgebungstechnik. Um den gewünschten Programmablauf der EPSI-Sequenz zu erreichen, muss die von PARGEN routinemäßig zur Verfügung gestellte Schleifenstruktur neu belegt und modifiziert werden. Während bei normalen Bildgebungssequenzen die Schleife *partitions* für das Durchlaufen der einzelnen Segmente von 3D-Bildgebungs-Techniken benutzt wird, steuert sie bei den ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen die unterschiedlichen k -Raum-Zeilen in Phasenkodierrichtung an ($N_y = 8$). Diese Funktion übernimmt normalerweise die Schleife *lines*, die bei ^{31}P -EPSI jedoch die Länge des Gradientenechozuges

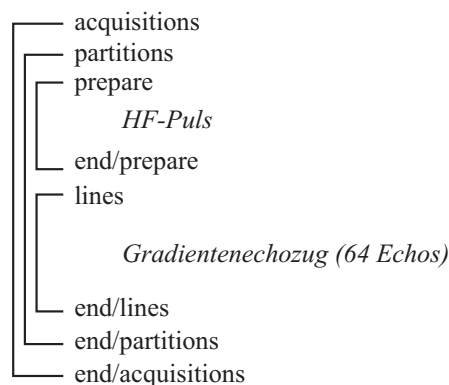


Abb. A.1: Ablauf der ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen, wie er in PARGEN (PARAmeter GENerator; Siemens Medical Solutions, Erlangen) programmiert wurde.

steuert: Es werden pro Phasenkodierrichtung unmittelbar sukzessiv 8 „*lines*“ gefahren, welche jeweils 32 Perioden des Auslesegradienten G_x (= 64 Gradientenechos) beinhalten. Insgesamt werden dann innerhalb jeder *partitions* Schleife $8 \times 32 = 512$ Gradientenechos generiert.

Die $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenzen gliedern sich dann wie folgt: Zunächst können mit der Schleife *prepare* eine beliebige Anzahl von HF-Präparationspulsen generiert werden, um das Spinsystem vor Beginn der eigentlichen Messung aktiv in einen stationären Zustand einzuschwingen. Anschließend inkrementiert die Schleife *partitions* die einzelnen k -Raum-Zeilen (Phasenkodierrichtung), während innerhalb der *lines* Schleifen der Gradientenechozug mit insgesamt 512 Echos generiert wird. Diese Prozedur wird entsprechend der Anzahl der Wiederholungen *nav* innerhalb der Schleife *acquisitions* durchgeführt. Dabei werden die Signale aufsummiert.

A.2 Quellcode

$31\text{P-}\{^1\text{H}\}$ -EPSI-Pulssequenz für den Sequenztyp mit $t_{\text{ramp}} = 150\text{ }\mu\text{s}$, der für die funktionellen Studien benutzt wurde:

```

=====
!
! loaded from file      epsi_ph_noe_150_fmrs.ekc
! sequence              NUM/3
! saving date           10:39:09   24/05/2006
! owner                 USER
!
=====
!
! comment= 31P_EPSI; gradients of 150µs rise time; NO PRESCANS;NEW refocus ampl
!
!===== global parameters =====
!
! .available directives are controlling the possible features
! that are available with this sequence file
!
! .available /sequence_type= epi
! .available /file_access_optimization= no
! .available /slice_shift= yes
! .available /filter /hanning= no
! .available /filter /external= no
! .available /filter /default= none
! .available /interpolations /sinc= no
! .available /interpolations /default= none
! .available /matrix /reduced_2d_phase_coding= optional
! .available /matrix /reduced_3d_phase_coding= never
! .available /matrix /half_fourier_phase= optional
! .available /matrix /half_fourier_frequency= never
! .available /matrix /frequency_oversampling= never
! .available /matrix /2d_phase_coding_oversampling= never
! .available /matrix /3d_phase_coding_oversampling= never
! .available /adc_adjustment= yes
!
! .dialog parameters for the dialog choices in NUMARIS
!
! .dialog /sequence_string= epsi_p
! .dialog /matrix_size /min= 512/max= 512/inc= base2/def= 512
! .dialog /lines /min= 8/max= 8/inc= 2/def= 8
! .dialog /columns /min= 512/max= 512/inc= 2/def= 512
! .dialog /acquisitions /min= 1/max= 1501/inc= 1/def= 1
! .dialog /flip_angle_alpha /min= 1.000/max= 180.000/inc= 1.000/def= 20.000
! .dialog /3d_part_thickness /min= 0.001/max= 500.000
! .dialog /3d_partitions /min= 8/max= 8/inc= 2/def= 8
! .dialog /3d_os_partitions /none
! .dialog /tr /num= 1 /min= 180000/max= 5000000/inc= 1000/def= 180000
! .dialog /ti /none
! .dialog /te /num= 1 /min= 2300/max= 2300/inc= 1000/def= 2300
! .dialog /td /none
! .dialog /rsat_regions /none
! .dialog /rsat_thick /none
! .dialog /tsat_regions /none
! .dialog /tsat_thick /none
! .dialog /csats /none
! .dialog /msats /none
! .dialog /slices /min= 1/max= 1/inc= 1/def= 1
! .dialog /slice_thick /min= 30.000/max= 100.000/inc= 1.000/def= 40.000
! .dialog /slice_dist /min= 1.000/max= 1.000/inc= 0.010/def= 1.000
! .dialog /fov /min= 40.000/max= 500.000/inc= 1.000/def= 400.000
! .dialog /fov_aspect_ratio /min= 1.000/max= 1.000/inc= 0.125/def= 1.000
! .dialog /fov_pc /min= 50.000
! .dialog /msma= yes
! .dialog /offcenter= yes
! .dialog /oblique_slices /single= yes
! .dialog /oblique_slices /double= yes
! .dialog /preparing_scans /min= 0/max= 1/inc= 1/def= 0

!=====
!
! .dialog /gating_ratio /none
! .dialog /phases /none
! .dialog /retro_gating= no
! .dialog /rf_band_width /none
! .dialog /dwell_time /none
! .dialog /flow_sensitivity= 0.000000
! .dialog /ir_type= imag
! .dialog /voi_pos_sag /none
! .dialog /voi_pos_cor /none
! .dialog /voi_pos_tra /none
! .dialog /voi_size_sag /none
! .dialog /voi_size_cor /none
! .dialog /voi_size_tra /none
! .dialog /phase_images= yes
! .dialog /measure_repeats /min= 0/max= 900/inc= 1/def= 0
!
! .dps (Data Processing System) directives for the
! preprocessing in the HOST & SMI
!
! .dps /calc_algo= none
! .dps /coil_sensitivity_correction= no
! .dps /timeout_factor= 2.000000
! .dps /real_time_data_rate= 1.000000
!
!
! .gradampl the logical reference gradient amplitudes in [mT/m]
! for matrix size 256, FOV 500mm, slice thickness 10mm
!
! .gradampl /gp= 4.940000
! .gradampl /gr= 2.430200
! .gradampl /gs= none
! .gradampl /gs_min= none
! .gradampl /gs_max= none
!
! .msc parameters for the Measurement and Sequence Controller
!
! .msc /gradient_delay_correction= yes
! .msc /coil_coordinate_transformation= no
! .msc /switch_delay_correction= yes
! .msc /switch_pal_disable= no
! .msc /gp= normal
! .msc /gr= resonant /resonant_frequency= low
! .msc /gs= normal
!
!
! .external /srf_filename= $EXT/extrf_spec.dat
! .external /spl_macro_filename= /usr/appl/sequence/marco/mu_epsi.sph
! .external /filter_filename= none
! .external /adc_trigger_raster_name= epsi8_adc300
! .external /interpol_raster_pc= none
! .external /interpol_raster_ro= none
! .external /interpol_raster_ss= none
! .external /table_shapes_filename= /usr/appl/sequence/marco/epsi_ph.dat
! .external /reconstruction_table_pc= none
! .external /reconstruction_table_ro= none
! .external /reconstruction_table_ss= none
!
! .adj /readout_time= 19200
! .adj /receiver_256 /column_pos= 129
! .adj /receiver /columns= 512
! .adj /receiver_256 /line_pos= 1
! .adj /receiver /lines= 1

```

```

.adj /receiver_256 /3d_partition_pos= 1
.adj /receiver /partitions= 1
.adj /receiver /abandon_max_thick= 500.000
.adj /receiver /fix_gain= 117.000
.adj /receiver /slices= all
.adj /lpf_frequency= 42.000
.adj /adc_256 /column_pos= 0
.adj /adc /columns= 0
.adj /adc_256 /line_pos= 0
.adj /adc /lines= 0
.adj /adc_256 /3d_partition_pos= 0
.adj /adc /partitions= 0
!
!
!===== sequence timing =====!
.epi timingtable
!TIME/ | RF-Cabinet | SPL | Gradient references | SYNC-|RELATIVE
! usec | 01 | 02 | macro |phasecode| readout |selection| Bits| Time
! | | | |puls| sw |puls| sw |puls| sw | |
.grad_rastertime= 10
0
    epsidef( 0
    OFFLINE, !
    40,0,0, !
    512) !
    epsiinit 0
.do /offset /rep= 1
    1000 1000
    1500 2500
    19200 _rcvoff( 21700
        OFFCOR) !
    1500 23200
    1000 24200
.enddo !offset correction measurement
.do /slices
.do /acquisitions
.do /3dpartitions
.do /prepare
.t_marker /begin_tr
.do /fixed /rep= 1
    1000 osc1 1000
.slice_def /slice
.reltime= 0
    2000 p03 2000
    150 2150
    5000 p08 p09 01 p10 7150
    1000 8150
.slice_def /slice
    5120 osc0 13270
    5000 18270
    2000 20270
    1280 srf01 p01 21550
    20 p01 21570
    220 t01 p04 p02 21790
    220 22010
.enddo !fixed loop
.do /lines
    150 epsi_al p05 03 150
    150 epsi_al 01 300
    150 epsi_al p06 02 450
    150 epsi_al 01 600
    150 epsi_al p05 03 750
    150 epsi_al 01 900
    150 epsi_al p06 02 1050
    150 epsi_al 01 1200

```

Seite 3

Seite 4

```

150 epsi_al p05 03 1350
150 epsi_al 01 1500
150 epsi_al p06 02 1650
150 epsi_al 01 1800
150 epsi_al p05 03 1950
150 epsi_al 01 2100
150 epsi_al p06 02 2250
150 epsi_al 01 2400
150 epsi_al p05 03 2550
150 epsi_al 01 2700
150 epsi_al p06 02 2850
150 epsi_al 01 3000
150 epsi_al p05 03 3150
150 epsi_al 01 3300
150 epsi_al p06 02 3450
150 epsi_al 01 3600
150 epsi_al p05 03 3750
150 epsi_al 01 3900
150 epsi_al p06 02 4050
150 epsi_al 01 4200
150 epsi_al p05 03 4350
150 epsi_al 01 4500
150 epsi_al p06 02 4650
150 epsi_al 01 4800
150 epsi_al p05 03 4950
150 epsi_al 01 5100
150 epsi_al p06 02 5250
150 epsi_al 01 5400
150 epsi_al p05 03 5550
150 epsi_al 01 5700
150 epsi_al p06 02 5850
150 epsi_al 01 6000
150 epsi_al p05 03 6150
150 epsi_al 01 6300
150 epsi_al p06 02 6450
150 epsi_al 01 6600
150 epsi_al p05 03 6750
150 epsi_al 01 6900
150 epsi_al p06 02 7050
150 epsi_al 01 7200
150 epsi_al p05 03 7350
150 epsi_al 01 7500
150 epsi_al p06 02 7650
150 epsi_al 01 7800
150 epsi_al p05 03 7950
150 epsi_al 01 8100
150 epsi_al p06 02 8250
150 epsi_al 01 8400
150 epsi_al p05 03 8550
150 epsi_al 01 8700
150 epsi_al p06 02 8850
150 epsi_al 01 9000
150 epsi_al p05 03 9150
150 epsi_al 01 9300
150 epsi_al p06 02 9450
150 epsi_al 01 9600
150 epsi_al p05 03 9750
150 epsi_al 01 9900
150 epsi_al p06 02 10050
150 epsi_al 01 10200
150 epsi_al p05 03 10350
150 epsi_al 01 10500
150 epsi_al p06 02 10650
150 epsi_al 01 10800

```

```

150      epsi_al      p05  03      10950
150      epsi_al      p05  01      11100
150      epsi_al      p06  02      11250
150      epsi_al      p06  01      11400
150      epsi_al      p05  03      11550
150      epsi_al      p05  01      11700
150      epsi_al      p06  02      11850
150      epsi_al      p06  01      12000
150      epsi_al      p05  03      12150
150      epsi_al      p06  01      12300
150      epsi_al      p06  02      12450
150      epsi_al      p06  01      12600
150      epsi_al      p05  03      12750
150      epsi_al      p05  01      12900
150      epsi_al      p06  02      13050
150      epsi_al      p06  01      13200
150      epsi_al      p05  03      13350
150      epsi_al      p05  01      13500
150      epsi_al      p06  02      13650
150      epsi_al      p06  01      13800
150      epsi_al      p05  03      13950
150      epsi_al      p05  01      14100
150      epsi_al      p06  02      14250
150      epsi_al      p06  01      14400
150      epsi_al      p05  03      14550
150      epsi_al      p05  01      14700
150      epsi_al      p06  02      14850
150      epsi_al      p06  01      15000
150      epsi_al      p05  03      15150
150      epsi_al      p05  01      15300
150      epsi_al      p06  02      15450
150      epsi_al      p06  01      15600
150      epsi_al      p05  03      15750
150      epsi_al      p05  01      15900
150      epsi_al      p06  02      16050
150      epsi_al      p06  01      16200
150      epsi_al      p05  03      16350
150      epsi_al      p05  01      16500
150      epsi_al      p06  02      16650
150      epsi_al      p06  01      16800
150      epsi_al      p05  03      16950
150      epsi_al      p05  01      17100
150      epsi_al      p06  02      17250
150      epsi_al      p06  01      17400
150      epsi_al      p05  03      17550
150      epsi_al      p06  02      17700
150      epsi_al      p06  01      17850
150      epsi_al      p05  03      18000
150      epsi_al      p05  01      18150
150      epsi_al      p06  02      18300
150      epsi_al      p06  01      18450
150      epsi_al      p05  03      18600
150      epsi_al      p05  01      18750
150      epsi_al      p06  02      18900
150      epsi_al      p06  01      19050
150      epsi_al      p06  01      19200
150      .enddo
150      .do /fixed /rep= 1
150      3000
150      trfil01
150      .enddo
150      .t_marker /end_tr
150      .enddo

```

Seite 5

```

      0      _adcalt      3150
.rf /alternate
.enddo
      0      _adcalt      3150
.rf /alternate
.enddo
      !acquisitions
      !slices
      0      epsiout      3150
.end /timingtable
!
!===== rf types definitions =====!
.rftable
! Name | Slice |Flip |Phase|Alt. |Scale|Supp-| Family name |Pulse|
!(type)|(position)|angle|angle|code | pt | pts | (Calc. Algo.) |Zero |
srf01 1 ALPHA 0 +- 1 512 SINC2560A.07Feb1996
.end /rftable
!
!===== gradient table definitions =====!
.gradtable
!TAB-| Steps | Amplitudes |Calc| Ramp Up | Ramp Down |Pulse|
!Name|through| First | Last | Offset |algo|algo | time |algo | time |Zero |
tab01 3d 0.213520 -0.21352 0 norm norm 220 norm 220
.end /gradtable
!
!===== gradient pulse definitions =====!
.pulsetable
!Pulse| pulse | Ramp Up | Ramp Down |Pulse|
!Name |amplitude|algo | time |algo | time |Zero |
puls01 2.4700000 norm 220 norm 220
puls02 -7.718750 norm 220 norm 220
puls03 1.0000000 norm 2000 sind 150
puls04 -0.340909 sinu 220 sind 220
puls05 1.0000000 sinu 150 sind 150
puls06 -1.000000 sinu 150 sind 150
puls07 1.0000000 sinu 150 norm 2000
puls08 #1.000000 norm 1000 norm 1000
puls09 #1.000000 norm 1000 norm 1000
puls10 #-1.000000 norm 1000 norm 1000
.end /pulsetable
!
!===== Shape/Algorithm table definitions =====!
.shpalgodeftable
!Algo | Family Name |
!Name | ( Shape/Algorithm Name ) |
.end /shpalgodeftable
!
.end

```

Seite 6

Anhang B

Software

B.1 Auswertesoftware

Wie in Kap. 2.3 erwähnt, wurde zur Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Daten mit IDL (Version 6.0, Research Systems, Boulder, CO, USA) ein Programmpaket, bestehend aus einem Hauptrekonstruktionsprogramm sowie 10 weiteren Hilfs- und Unterprogrammen, entwickelt (*mu tools*). All diese Programme lassen sich über graphische Oberflächen komfortabel steuern.

Abbildung B.1 zeigt einen Screenshot von *mu tools* mit dem Auswahlménü für die einzelnen Unterprogramme, sowie exemplarisch die graphischen Oberflächen für zwei Anwendungen: ^{31}P -EPSI-Rohdaten-Rekonstruktion und ASCII-Summation der Spektren zu geraden und ungeraden Echos.

Im Folgenden werden die einzelnen Softwarekomponenten von *mu tools* kurz beschrieben (von links nach rechts im Auswahlménü Abb. B.1).

mu epsitool Hauptprogramm zur Rekonstruktion der ^{31}P -EPSI-Rohdaten (Kap. 2.3). Über die graphische Bedienoberfläche (Abb. B.1) muss zunächst der verwendete Sequenztyp (charakterisiert durch t_{ramp}) angegeben werden. Anschließend können verschiedene Optionen ausgewählt (zusätzliche Ausgabe der Daten im *jMRUI*-Format, Interpolation auf eine dichtere Matrix) und Einstellungen für Optionen zur Fouriertransformation über eine Textdatei gesteuert werden.

sum mu epsitool Rekonstruktionsprogramm ähnlich *mu epsitool*. Vor der eigentlichen Rekonstruktionsroutine werden die ausgewählten ^{31}P -EPSI-Rohdaten zunächst addiert und danach wird das gesamte Summenspektrum rekonstruiert. Dieses Unterprogramm ist wichtig für die funktionelle ^{31}P -EPSI-Studie, da dort 125 Einzelmessungen zusammengefasst werden, bevor die Rekonstruktion durchgeführt wird.

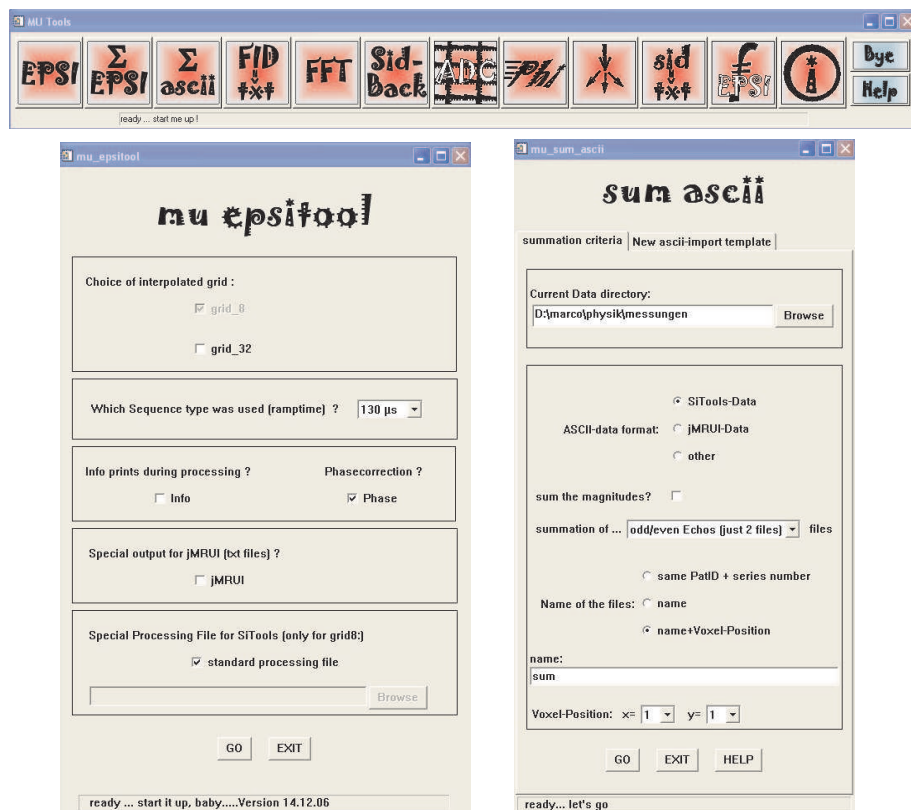


Abb. B.1: Screenshot des Auswahlmenüs von *mu tools*. Exemplarisch sind die beiden graphischen Oberflächen für die Anwendung ^{31}P -EPSI-Rohdaten-Rekonstruktion und Summation der geraden und ungeraden Echos geöffnet.

sum ascii Programm zum Summieren der in *SiTools* exportierten Spektren für gerade und ungerade Echos (Abb. B.1). Wie in Kap. 2.2.1 beschrieben, können aufgrund von Phasenproblemen die Spektren der geraden und ungeraden Echos nicht automatisch addiert werden. Die beiden Datensätze müssen zunächst „per Hand“ in *SiTools* phasiert werden, bevor sie dann mit *sum ascii* zusammengeführt werden können. Durch die Angabe der Voxelposition auf der graphischen Oberfläche (Abb. B.1) kann mit Hilfe von *mu sidback* ein Datensatz mit den summierten Spektren wieder in *SiTools* eingelesen werden.

FID to TXT Ein Programm zur Transformation von unlokalisierten ^{31}P -FID-Daten in ein von *SiTools* und *jMRUI* lesbares Format. Die für *SiTools* benötigte Headerdatei wird aus den Rohdaten generiert.

FFT Um die in *SiTools* exportierten Spektren in *jMRUI* einlesen zu können, müssen die Daten zunächst mit *FFT* wieder zurück in die Zeitdomäne transformiert werden.

mu sidback Die mit *sum ascii* summierten Spektren können mit Hilfe von *mu sidback* wieder zu einem von *SiTools* importierbaren MRSI-Datensatz kombiniert werden. Somit ist auch der aus geraden und ungeraden Echos kombinierte ^{31}P -EPSI-Datensatz visualisier- und auswertbar. Der SNR-Gewinn im Vergleich zu den beiden einzelnen Datensätzen ist theoretisch im idealen Fall ein Faktor $\sqrt{2}$ (Kap. 3.3.4).

ADC Basierend auf Glg. 2.4 wird ein nicht äquidistantes Messzeitraster für einen sinusförmigen Auslesegradienten G_x , wie er in dieser Arbeit benutzt wurde, generiert und automatisch in eine vom MR-Tomographen lesbare Datei ausgegeben. Dabei kann die Anzahl der abgetasteten k -Raum-Zeilen in Ausleserichtung N_x , die Gradientenanstiegszeit t_{ramp} und die Länge des Echozuges frei gewählt werden.

Phasenkorrektur Phi Dieses Programm dient zur Phasenkorrektur der geraden und ungeraden Echo-Datensätze. Dabei kann zunächst die in Kap. 2.3.1 Punkt 8 beschriebene k -Raum-Verschiebung durch eine lineare Phase im Ortsraum korrigiert werden, wobei die Korrektur Δk auch für andere k -Raum-Verschiebungen frei wählbar ist. Zusätzlich können gerade und ungerade Datensätze um eine konstanten Phase korrigiert werden.

mu EPSI sort Programm zum Umsortieren der funktionellen ^{31}P -EPSI-Daten: Sukzessive aufgenommene Datensätze werden gemäß der gewünschten Anzahl von zeitlichen Stützpunkten des funktionellen Paradigmas geordnet.

SID to TXT Konvertiert bereits im *SiTools*-Format gespeicherte ^{31}P -EPSI-Datensätze in ein von *jMRUI* lesbares Format. Alle Einzelspektren des MRSI-Datensatzes werden als Text-Datei exportiert.

mu fEPSI Auswerteprogramm für funktionelle ^{31}P -EPSI-Studien, wie es in Kap. 3.5.4 beschrieben ist.

B.2 fEPSI-Paradigma

Das in *Presentation* (Neurobehavioral Systems, San Pablo, USA) programmierte und implementierte fEPSI-Paradigma gliedert sich in 2 Teile:

- In der *.sce Datei (*Scenario* Datei, Abb. B.2) werden zunächst die einzelnen Paradigma-Ereignisse definiert, programmiert und ihre Dauer festgelegt (z.B. 6,7 Hz *Checker Board*, Fixationskreuz, akkustische Hinweise, etc.). Zusätzlich kann angegeben werden, wie viele der eingehenden Triggersignale zusammengefasst werden sollen. Die $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -EPSI-Sequenz sendet pro k -Raum-Zeile je ein Triggersignal an den Steuerrechner des 2. Kanals zur *NOE*-Verstärkung („osc0“-Puls in der Sequenz in Anhang A). Dieser Puls wird als Präsentations-Trigger benutzt. Für jeden Block des fEPSI-Paradigmas werden dann $4 \times 8 = 32$ Trigger gesendet und in *Presentation* zusammengefasst. Somit arbeitet das Paradigma-Programm mit je einem Signal pro Block.
- Die *.pcl Datei (Abb. B.3, B.4) steuert den kompletten Ablauf des Paradigmas. Zunächst wird mit 2 Testmessungen gestartet. Danach beginnt das eigentliche Paradigma (Kap. 3.5.2). Zu jedem 4. Puls erfolgt ein kurzes akkustisches Signal zur Erhöhung der Aufmerksamkeit (zufällige Auswahl aus verschiedenen Komandos) sowie die Präsentation des visuellen Reizes. Für die dazwischenliegenden Pulse wird das für alle fMRI-Untersuchungen übliche neutrale Fixationskreuz gezeigt. Zur besseren Auswertung der Daten, werden alle Schritte des Paradigmas in einer zusätzlichen Text-Datei mitprotokolliert. Diese Datei kann im nachhinein benutzt werden, um Fehler im Ablauf des Paradigmas zu finden.


```

# fEPSI: Visual Stimulation for functional 31P-EPSI-----
#
# Version 1.0 (c) MULrich Sept.05
#-----

scenario = "Visual Checkerboard 6Hz";

pcl_file = "fepsi_3.pcl";

scenario_type = fMRI; # emulation;
pulses_per_scan = 32; # number of pulses per volume:32
#scan_period = 6000;
pulse_code = 1;

no_logfile = false;
response_port_output = false;

screen_width = 800;
screen_height = 600;
screen_bit_depth = 16;

pulse_width = 100;
pulse_out = false;
default_monitor_sounds = true; #default is: stop music play new trial !

# black
default_background_color = 0, 0 ,0;

begin;

# default background picture -----

picture {box {width = 18; height = 3; color = 180, 180, 180; }; x = 0; y = 0;
        box {width = 3; height = 18; color = 180, 180, 180; }; x = 0; y =
0;}default;

# declare and name all stimuli -----

picture {bitmap {system_memory = true; filename = "check_1.bmp"; };
        x = 0; y = 0;}pic1;

picture {bitmap {system_memory = true; filename = "check_2.bmp"; };
        x = 0; y = 0;}pic2;

array {
    sound {wavefile {filename = "attention_please_1.wav"; preload = false; };
}sound1;
    sound {wavefile {filename = "attention_please_2.wav"; preload = false; }; };
    sound {wavefile {filename = "fEPSI_1.wav"; preload = false; }; };
    sound {wavefile {filename = "fEPSI_2.wav"; preload = false; }; };
    sound {wavefile {filename = "fEPSI_3.wav"; preload = false; }; };
    sound {wavefile {filename = "fEPSI_end.wav"; preload = false; }; };
}sounds;
# -----

trial {
    #checker board1
    trial_duration = 75; monitor_sounds=true; #stop music before showing picture
    picture pic1;
}checker1;

trial {
    #checker board2
    trial_duration = 75; monitor_sounds=false;
    picture pic2;
}checker2;

```

Seite 1

```

trial {
    # rest (Kreuz)
    # monitor_sounds=true; trial_duration=75;
    stimulus_event{
        picture default; code = "end rest 1";
    }event_1;
}rest;

trial {
    # rest2 (Kreuz)
    trial_duration=75; monitor_sounds=false; #let music play in rest trial !
    stimulus_event{
        picture default; code = "end rest 2";
    }event_3;
}rest2;

trial {
    # rest3 (Kreuz)
    trial_duration=75; monitor_sounds=false; #let music play in rest trial !
    stimulus_event{
        picture default; code = "end rest 3";
    }event_4;
}rest3;

#play sound

trial {
    start_delay = 4500; #delay sound start
    trial_duration=30; monitor_sounds=false;
    stimulus_event {sound sound1;
    }event_sound;
}music;

trial {
    trial_duration=30; monitor_sounds=false;
    stimulus_event {sound sound1;
    }event_s;
}music2;

trial {
    # close to finish !!
    trial_duration=6000; monitor_sounds=false;
    stimulus_event{
        picture {
            text {caption ="FAST GESCHAFFT !!! "; font = "Arial"; font_size = 30;
            }gesch2 ;
            x=0; y=-2;
            }ge2 ;
        }event_finish2;
    }close_finish;

trial {
    # FINISH !!
    trial_duration=5000; monitor_sounds=false;
    stimulus_event{
        picture {
            text {caption ="GESCHAFFT !!! "; font = "Arial"; font_size = 50;
            }gesch ;
            x=0; y=-2;
            }ge ;
            code = "finish";
        }event_finish;
    }finish;
}

```

Seite 2

```

# pcl file for fepsi_3.sce
#
#--> fepsi paradigm for functional 31P-EPSI

#creat outputfile:
output_file output= new output_file;
output.open( "fepsi_timing.txt", true );
output.print( "Time of fepsi paradigm:\n\n" );

#set IMPORTANT variables:
int number_of_aquisitions=503;      #total number of aquisitions incl. prescans
+ 1 dummy scan at the end !
int number_of_prescans=2;

output.print( "Number of total aquisitions(main pulses):  ");
output.print( number_of_aquisitions);
output.print( "\nNumber of prescans:  ");
output.print( number_of_prescans);
output.print( "\nNumber of dummyscans at the end: 1");

int ii=190031;

#loop prescans:
if (number_of_prescans>0) then
    output.print( "\n\n--- START prescan loop ---");

    #special: only 1 prescan:
    if (number_of_prescans==1) then
        output.print( "\nprescans:  ");
        output.print( pulse_manager.main_pulse_count());
    end;

    #more than 1 prescan:
    if (number_of_prescans>1) then
        int pr=1;
        loop until (pulse_manager.main_pulse_count() == number_of_prescans)
        begin
            if (pulse_manager.main_pulse_count()==pr)then
                output.print( "\nprescans:  ");
                output.print( pulse_manager.main_pulse_count());
                pr=pr+1
            end;
        end;

        #play music before main paradigm starts:
        if (pulse_manager.main_pulse_count()>0) then
            sounds[1].get_wavefile().load();
            event_s.set_stimulus(sounds[1] );
            music2.present();
            output.print( "  play music: attention please!  ");
        end;

    end; #loop prescans

#wait for start pulse:
loop until (pulse_manager.main_pulse_count() == number_of_prescans+1) begin
end;

output.print( "\n\n-- START main pradigm at puls number:  ");
output.print(pulse_manager.main_pulse_count());
output.print( "  ---");

```

Seite 1

```

#set start/end trigger pulse:
#set start pulse for main paradigm (minus prescans):
int pulse=pulse_manager.main_pulse_count()- number_of_prescans;
#set end pulse of main paradigm (minus prescans and minus dummy scan at the
end)
int endpulse=number_of_aquisitions - number_of_prescans-1 ;

#main paradigm:
loop
    int i=pulse ;
    until
        i > endpulse
    begin
        int k = mod(i,4);

        output.print( "\nmainpulse # ");
        output.print(pulse_manager.main_pulse_count());
        output.print( " , paradigm pulse # ");
        output.print(i);
        output.print( " --> ");

        int soundfile=random(1,2);

        if (k == 1) then
            output.print( "checker board ");
            loop until (pulse_manager.main_pulse_count()- number_of_prescans == i+1)
            begin
                #checker board
                checker1.present();
                checker2.present();
            end;
        end ;

        if (k == 2) then
            output.print( "rest cross 1 ");
            rest.present();
            loop until (pulse_manager.main_pulse_count()- number_of_prescans == i+1)
            begin end;
        end;

        if (k == 3) then
            output.print( "rest cross 2 ");
            rest2.present();
            loop until (pulse_manager.main_pulse_count()- number_of_prescans == i+1)
            begin end;
        end;

        if (k == 0) then
            output.print( "rest cross 3 + music ");
            rest3.present();
            sounds[soundfile].get_wavefile().load();
            event_sound.set_stimulus(sounds[soundfile] );
            music.present();
            loop until (pulse_manager.main_pulse_count()- number_of_prescans == i+1)
            begin end;
        end ;

        ii=i;
        i=i+1;
        end;

#set check for correct timing:
int check = pulse_manager.main_pulse_count();

#wait for the end of dummy scan:

```

Seite 2

```
sounds[6].get_wavfile().load();
event_s.set_stimulus(sounds[6] );
music2.present();
close_finish.present();

#END of main paradigm:
output.print( "\n\n--- END of main paradigm -- ");
output.print( "\nnumber of total pulses: ");
output.print(pulse_manager.main_pulse_count());
output.print( "\nnumber of main paradigm pulses: ");
output.print(ii);
output.print( "\nnumber of prescans:  ");
output.print( number_of_prescans);
output.print( "\ndummyscans at the end: 1 ");

#present finish for 5sec
output.print( "\n\npresent: finish !!\n ");
finish.present();

output.print( "\nnumber of total pulses after finish: ");
output.print(pulse_manager.main_pulse_count());

if (check != pulse_manager.main_pulse_count()) then
    output.print( "\n !!!!! ERROR : number of total pulses received not equal
expected pulses !!!!! ");
end;
if (check == pulse_manager.main_pulse_count()) then
    output.print( "\n --- number of Pulses checked: OK :-) --- ");
end;

#close output file
output.close();
```


Literaturverzeichnis

- [1] F. Bloch. Nuclear interaction. *Phys Rev*, 70:460–474, 1946.
- [2] E.M. Purcell, H.C. Torey, and R.V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*, 69:37–38, 1946.
- [3] P.C. Lauterbur. *Nature*, 242:190, 1973.
- [4] P.Mansfield and P.K. Grannell. NMR „diffraction“ in solids? *J Phys C: Solide State Phys*, 6:L422, 1973.
- [5] D.I. Hoult, S.J.W. Busby, D.G. Gadian, G.K. Radda, R.E. Richards, and P.J. Seeley. Observation of tissue metabolites using ^{31}P nuclear magnetic resonance. *Nature*, 252:285–287, 1974.
- [6] A.A. Maudsley, S.K. Hilal, W.H. Perman, and H.E. Simon. Spatially resolved high resolution spectroscopy by four-dimensional NMR. *J Magn Reson*, 51:147–152, 1983.
- [7] T.R. Brown, B.M. Kincaid, and K. Ugurbil. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:3523–3526, 1982.
- [8] P. Mansfield. Spatial mapping of the chemical shift in NMR. *Magn Reson Med*, 1:370–386, 1984.
- [9] S. Posse, C. DeCarli, and D. Le Bihan. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *Radiology*, 192:733–738, 1994.
- [10] S. Posse, G. Tedeschi, R. Risinger, R. Ogg, and D. Le Bihan. High speed ^1H spectroscopic imaging in human brain by echo planar spatial-spectral encoding. *Magn Reson Med*, 33:34–40, 1995.
- [11] R.V. Mulkern and L.P. Panych. Echo Planar Spectroscopic Imaging. *Concepts in Magn Reson*, 13:213–237, 2001.
- [12] T. Wilhelm and P. Bachert. In vivo ^{31}P echo-planar spectroscopic imaging of human calf muscle. *J Magn Reson*, 149:126–130, 2001.

- [13] T. Wilhelm. *Implementierung von Sequenzen zur schnellen spektroskopischen Bildgebung an einem ganzkörper Kerspin-Tomographen*. PhD thesis, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2001.
- [14] M. Lang. *Signalverstärkung in ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ echo-planarer spektroskopischer Bildgebung*. Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2003.
- [15] A. Abragam. *The Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press, Oxford, 1987.
- [16] C. Slichter. *Principles of Magnetic Resonance*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 1966.
- [17] Haken and Wolf. *Atom- und Quantenphysik, 7.Auflage*. Springer-Verlag, 2000.
- [18] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley-Liss, 1999.
- [19] M. Reiser and W. Semmler. *Magnetresonanztomographie*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 1997.
- [20] E.L. Hahn. Spin echos. *Phys Rev*, 80:580, 1950.
- [21] P.T. Callaghan. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance*. Oxford Science Publications, Oxford, 1995.
- [22] R. Ouwerkerk, R.G. Weiss, and P.A. Bottomley. Measuring human cardiac tissue sodium concentrations using surface coils, adiabatic excitation, and twisted projection imaging with minimal T2 losses. *J Magn Reson Imaging*, 21:546–555, 2005.
- [23] S. Nielles-Vallespin, M.A. Weber, M. Bock, A. Bongers, P. Speier, S.E. Combs, J. Wohrle, F. Lehmann-Horn, M. Essig, and L.R. Schad. 3D radial projection technique with ultrashort echo times for sodium MRI: clinical applications in human brain and skeletal muscle. *Magn Reson Med*, 57:74–81, 2007.
- [24] P. Bachert and M. Bellemann. Kinetics of the in vivo ^{31}P - ^1H nuclear Overhauser effect of the human-calf-muscle phosphocreatine resonance. *J Magn Reson*, 100:146–156, 1992.
- [25] P. Bachert-Baumann, F. Ermark, H.J. Zabel, R. Sauter, W. Semmler, and W.J. Lorenz. In vivo nuclear Overhauser effect in ^{31}P -(^1H) double-resonance experiments in a 1.5-T whole-body MR system. *Magn Reson Med*, 15:165–172, 1990.
- [26] P. Mansfield and P.K. Grannell. „diffraction“ and microscopy in solids and liquids by NMR. *Phys Rev B*, 12:3618, 1975.
- [27] P. Mansfield and P.K. Grannell. Imaging by nuclear magnetic resonance. *J Phys E: Sci Instrum*, 21:18–33, 1988.

- [28] A. Kumar, D. Welte, and R.R. Ernst. NMR fourier zeugmatography. *J Magn Reson*, 18:69, 1975.
- [29] J.W. Cooley and J.W. Tukey. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*, 19:297–301, 1965.
- [30] M. Ulrich, T. Wokrina, M. Drescher, and E. Dormann. Comparison of 2D ESR imaging techniques in two frequency ranges. *Appl Magn Reson*, 29:385–399, 2005.
- [31] A.N. Garroway, P.K. Grannell, and P. Mansfield. Image formation in NMR by a selective irradiative process. *J Phys C: Solid State Phys*, 7:L457–L462, 1974.
- [32] P. Mansfield. *J Phys C: Solid State Phys*, 10:L55, 1977.
- [33] S. Matsui, K. Sekihara, and H. Kohno. High-speed spatially resolved high-resolution NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc*, 107:2817–2818, 1985.
- [34] S. Matsui, K. Sekihara, and H. Kohno. Spatially resolved NMR spectroscopy using phase-modulated spin-echo trains. *J Magn Reson*, 67:476–490, 1986.
- [35] P. Webb, D. Spielman, and A. Macovski. A fast spectroscopic imaging method using a blipped phase encode gradient. *Magn Reson Med*, 12:306–315, 1989.
- [36] D.N. Guilfoyle, A. Blamire, B. Chapman, R.J. Ordidge, and P. Mansfield. PEEP - A rapid chemical shift imaging method. *Magn Reson Med*, 10:282–287, 1989.
- [37] R.B. Moon and J.H. Richards. Determination of intracellular pH by ³¹P magnetic resonance. *J Biol Chem*, 25:7276–7278, 1973.
- [38] R.J. Corbett RJ, A.R. Laptook, D. Garcia, and J.I. Ruley. Cerebral acid buffering capacity at different ages measured in vivo by ³¹P and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurochem*, 59:216–226, 1992.
- [39] G. Ende, T. Wokrina, S. Walter, H. Welzel, C. Kief, T. Demirakca, M. Ulrich, A. Sartorius, and F.A. Henn. Lower GPC compounds in the hippocampus and higher GPE in the putamen/thalamus region in depressed patients detected by 3D ³¹P RINEPT MRSI. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 2071, 2006.
- [40] T. Wokrina, T. Demirakca, M. Ruf, M. Ulrich, S. Walter, H. Welzel, and G. Ende. Positive correlation of glycerophosphocholine with alcohol consumption in frontal white matter of light social drinkers revealed by 3D ³¹P MRSI using RINEPT editing. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 2085, 2006.
- [41] W. Weber-Fahr, P. Bachert, F.A. Henn, D.F. Braus, and G. Ende. Signal enhancement through heteronuclear polarisation transfer in in vivo ³¹P MR spectroscopy of the human brain. *MAGMA*, 16:68–76, 2003.
- [42] R. Blenman, J. Felmlee, and J. Port. In vivo measurement of T1 relaxation times of ³¹P metabolites in human brain at 3T. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 3098, 2006.

- [43] H.P. Hetherington, D.D. Spencer, J.T. Vaughan, and J.W. Pan. Quantitative ^{31}P spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP. *Magn Reson Med*, 45:46–52, 2001.
- [44] S. Bluml, K.J. Seymour, and B.D. Ross. Developmental changes in choline- and ethanolamine-containing compounds measured with proton-decoupled (^{31}P) MRS in in vivo human brain. *Magn Reson Med*, 42:643–654, 1999.
- [45] W.Weber-Fahr. *Weiterführende Techniken in der Spektroskopischen Bildgebung in vivo durch heteronuklearen Polarisations-transfer und anatomie-basierte Spek-trenquantifizierung*. PhD thesis, Universität Heidelberg, 2001.
- [46] G. Metzger and X. Hu. Application of interlaced Fourier transform to echo-planar spectroscopic imaging. *J Magn Reson*, 125:166–170, 1997.
- [47] *Numerical Recipes in C, 2.Edition*. Camebridge University Press, 1994.
- [48] A. Ebel, A.A. Maudsley, M.W. Weiner, and N. Schuff. Achieving sufficient spectral bandwidth for volumetric ^1H echo-planar spectroscopic imaging at 4 tesla. *Magn Reson Med*, 54:697–701, 2005.
- [49] A. Chu, J.R. Alger, G.J. Moore, and S. Posse. Proton echo-planar spectroscopic imaging with highly effective outer volume suppression using combined presaturation and spatially selective echo dephasing. *Magn Reson Med*, 49:817–821, 2003.
- [50] A. Ebel, B.J. Soher, and A.A. Maudsley. Assessment of 3D proton MR echo-planar spectroscopic imaging using automated spectral analysis. *Magn Reson Med*, 46:1072–1078, 2001.
- [51] A. Ebel and A.A. Maudsley. Detection and correction of frequency instabilities for volumetric ^1H echo-planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 53:465–469, 2005.
- [52] S.C. Faber. Stimulation peripherer Nerven durch zeitlich veränderliche Magnetfeldgradienten in der Magnetresonanztomographie. *Radiologe*, 38:743–749, 1998.
- [53] C.L. Ham, J.M. Engels, G.T. van de Wiel, and A. Machielsen. Peripheral nerve stimulation during MRI: effects of high gradient amplitudes and switching rates. *J Magn Reson Imaging*, 7:933–937, 1997.
- [54] J.A. Den Boer, J.D. Bourland, J.A. Nyenhuis, C.L. Ham, J.M. Engels, F.X. Hebrank, G. Frese, and D.J. Schaefer. Comparison of the threshold for peripheral nerve stimulation during gradient switching in whole body MR systems. *J Magn Reson Imaging*, 15:520–525, 2002.

- [55] H. Bruder, H. Fischer, H.E. Reinfelder, and F. Schmitt. Image reconstruction for echo planar imaging with nonequidistant k-space sampling. *Magn Reson Med*, 23:311–323, 1992.
- [56] W. Du, Y.P. Du, X. Fan, M.A. Zamora, and G.S. Karczmar. Reduction of spectral ghost artifacts in high-resolution echo-planar spectroscopic imaging of water and fat resonances. *Magn Reson Med*, 49:1113–1120, 2003.
- [57] A. Ebel, V. Govindaraju, and A.A. Maudsley. Comparison of inversion recovery preparation schemes for lipid suppression in ^1H MRSI of human brain. *Magn Reson Med*, 49:903–908, 2003.
- [58] R. Otazo, B. Mueller, K. Ugurbil, L. Wald, and S. Posse. Signal-to-noise ratio and spectral linewidth improvements between 1.5 and 7 Tesla in proton echo-planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 56:1200–1210, 2006.
- [59] J.J. Potwarka, D.J. Drost, and P.C. Williamson. Quantifying ^1H decoupled in vivo ^{31}P brain spectra. *NMR Biomed*, 12:8–14, 1999.
- [60] M.F. Schocke, H. Zoller, W. Vogel, C. Wolf, C. Kremser, P. Steinboeck, G. Pölzl, O. Pachinger, W.R. Jaschke, and B. Metzler. Cardiac phosphorus- 31 two-dimensional chemical shift imaging in patients with hereditary hemochromatosis. *Magn Reson Imaging*, 22:515–521, 2004.
- [61] A.A. Maudsley, E. Lin, and M.W. Weiner. Spectroscopic imaging display and analysis. *Magn Reson Imaging*, 10:471–485, 1992.
- [62] B.J. Soher, K. Young, V. Govindaraju, and A.A. Maudsley. Automated spectral analysis III: application to in vivo proton MR spectroscopy and spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 40:822–831, 1998.
- [63] A. Naressi, C. Couturier, J.M. Devos, M. Janssen, C. Mangeat, R. de Beer, and D. Graveron-Demilly. Java-based graphical user interface for the mrui quantitation package. *MAGMA*, 12:141–152, 2001 <http://www.mrui.uab.es/mrui/>.
- [64] P. Jezzard, A.S. Barnett, and C. Pierpaoli. Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med*, 39:801–812, 1998.
- [65] H.K. Mathiesen, T. Tscherning, P.S. Sorensen, H.B. Larsson, E. Rostrup, O.B. Paulson, and L.G. Hanson. Multi-slice echo-planar spectroscopic MR imaging provides both global and local metabolite measures in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*, 53:750–759, 2005.
- [66] K. Kuroda K, R.V. Mulkern, K. Oshio, L.P. Panych, T. Nakai, T. Moriya, S. Okuda, K. Hynynen, and F.A. Joles. Temperature mapping using the water proton chemical shift: self-referenced method with echo-planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 43:220–225, 2000.

- [67] L. Vanhamme, A. van den Boogaart, and S. Van Huffel. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson*, 129:35–43, 1997.
- [68] L. Vanhamme, S. van Huffel, P. van Hecke, and D. van Ormondt. Time-domain quantification of series of biomedical magnetic resonance spectroscopy signals. *J Magn Reson*, 140:120–130, 1999.
- [69] L. Schröder, C. Schmitz, and P. Bachert. Cumulative „roof effect“ in high-resolution in vivo ³¹P NMR spectra of human calf muscle and the Clebsch-Gordan coefficients of ATP at 1.5 T. *J Magn Reson*, 174:68–77, 2005.
- [70] S. Cavassila, S. Deval, C. Huegen, D. van Ormondt, and D. Graveron-Demilly. Cramer-Rao bounds: an evaluation tool for quantitation. *NMR Biomed*, 14:278–283, 2001.
- [71] G. Goelman, S. Liu, and O. Gonen. Reducing voxel bleed in Hadamard-encoded MRI and MRS. *Magn Reson Med*, 55:1460–1465, 2006.
- [72] P.G. Henry, P.F. van de Moortele, E. Giacomini, A. Nauerth, and G. Bloch. Field-frequency locked in vivo proton MRS on a whole-body spectrometer. *Magn Reson Med*, 42:636–642, 1999.
- [73] G.B. Matson, P. Vermathen, and T.C. Hill. A practical double-tuned ¹H/³¹P quadrature birdcage headcoil optimized for ³¹P operation. *Magn Reson Med*, 42:173–182, 1999.
- [74] B. Hubesch, D. Sappey-Marini, K. Roth, D.J. Meyerhoff, G.B. Matson, and M.W. Weiner. P-³¹ MR spectroscopy of normal human brain and brain tumors. *Radiology*, 174:401–409, 1990.
- [75] P.R. Luyten, J.P. Groen, and J.W. Vermeulen J.A. den Hollander. Experimental approaches to image localized human ³¹P NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 11:1–21, 1989.
- [76] R. Pohmann, M. von Kienlin, and A. Haase. Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods. *J Magn Reson*, 129:145–160, 1997.
- [77] D.I. Hoult and R.E. Richards. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. *J Magn Reson*, 24:71–85, 1976.
- [78] J.G. Pipe and J.L. Duerk. Analytical resolution and noise characteristics of linearly reconstructed magnetic resonance data with arbitrary k-space sampling. *Magn Reson Med*, 34:170–178, 1995.

- [79] C.H. Cunningham, D.B. Vigneron, A.P. Chen, D. Xu, S.J. Nelson, R.E. Hurd, D.A. Kelley, and J.M. Pauly. Design of flyback echo-planar readout gradients for magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 54:1286–1289, 2005.
- [80] P.B. Barker, E.J. Butterworth, M.D. Boska, J. Nelson, and K.M. Welch. Magnesium and pH imaging of the human brain at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med*, 41:400–406, 1999.
- [81] M.F. Schocke, H. Zoller, W. Vogel, C. Wolf, C. Kremser, P. Steinboeck, G. Pölzl, O. Pachinger, W.R. Jaschke, and B. Metzler. Cardiac phosphorus-31 two-dimensional chemical shift imaging in patients with hereditary hemochromatosis. *Magn Reson Imaging*, 22:515–521, 2004.
- [82] T. Caus, F. Kober, P. Marin, A. Mouly-Bandini, J. Quilici, D. Metras, P.J. Cozzone, and M. Bernard. Non-invasive diagnostic of cardiac allograft vasculopathy by ³¹P magnetic resonance chemical shift imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29:45–49, 2006.
- [83] C. Polenz. *Echo-Planar-Spectroscopic-Imaging in der In-vivo-1H-NMR-Spektroskopie am Menschen*. PhD thesis, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1998.
- [84] P.A. Bottomley. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann NY Acad Sci*, 508:333–348, 1987.
- [85] J. Frahm, K. D. Merboldt, and W. Hänicke. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J Magn Reson*, 72:502–508, 1987.
- [86] J. Frahm, H. Bruhn, M.L. Gyngell, K.D. Merboldt, W. Hänicke, and R. Sauter. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med*, 9:79–93, 1989.
- [87] J. Frahm, G. Kruger, K.D. Merboldt, and A. Kleinschmidt. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med*, 35:143–148, 1996.
- [88] S. Serafini, K. Steury, T. Richards, D. Corina, R. Abbott, S.R. Dager, and V. Berninger. Comparison of fMRI and PEPSI during language processing in children. *Magn Reson Med*, 45:217–225, 2001.
- [89] S. Mangia, I. Tkac, R. Gruetter, P.F. van De Moortele, F. Giove, B. Maraviglia, and K. Ugurbil. Sensitivity of single-voxel ¹H-MRS in investigating the metabolism of the activated human visual cortex at 7 T. *Magn Reson Imaging*, 24:343–348, 2006.

- [90] J. Prichard, D. Rothman, E. Novotny, O. Petroff, T. Kuwabara, M. Avison, A. Howseman, C. Hanstock, and R. Shulman. Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 13:5829–5831, 1991.
- [91] S. Mangia, G. Garreffa, M. Bianciardi, F. Giove, F. Di Salle, and B. Maraviglia. The aerobic brain: lactate decrease at the onset of neural activity. *Neuroscience*, 118:7–10, 2003.
- [92] T. Kato, J. Murashita, T. Shioiri, H. Hamakawa, and T. Inubushi. Effect of photic stimulation on energy metabolism in the human brain measured by ^{31}P NMR spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8:417–422, 1996.
- [93] D. Sappey-Marini, G. Calabrese, G. Fein, J.W. Hugg, C. Biggins, and M.W. Weiner. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ^1H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12:584–592, 1992.
- [94] W. Chen, X.H. Zhu, G. Adriany, and K. Ugurbil. Increase of creatine kinase activity in the visual cortex of human brain during visual stimulation: a ^{31}P magnetization transfer study. *Magn Reson Med*, 38:551–557, 1997.
- [95] M. Rango, A. Castelli, and G. Scarlato. Energetics of 3.5 s neural activation in humans: a ^{31}P MR spectroscopy study. *Magn Reson Med*, 38:878–883, 1997.
- [96] M.E. Raichle and M.A. Mintun. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, 29:449–476, 2006.
- [97] R.V. Mulkern, N.K. Chen, K. Oshio, L.P. Panych, F.J. Rybicki, and G. Gambaretta. Fast spectroscopic imaging strategies for potential applications in fMRI. *Magn Reson Imaging*, 22:1395–1405, 2004.
- [98] L. Pellerin and P.J. Magistretti. How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. *J Physiol*, 546:325, 2003.
- [99] R. Gruetter, W.J. Novotny, S.D. Boulware, G.F. Mason, and D.L. Rothman. Localized ^{13}C NMR spectroscopy in the human brain of amino acid labelling form ^{13}C glucose. *J Neurochem*, 63:1377–1385, 1994.
- [100] S.M. Fitzpatrick, H.P. Hetherington, K.L. Behar, and R.G. Shulman. The flux from glucose to glutamate in the rat brain in vivo as determined by ^1H -observed, ^{13}C -edited NMR spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10:170–179, 1990.
- [101] T. Inubushi, S. Morikawa, K. Kito, and T. Arai. ^1H -detected in vivo ^{13}C NMR spectroscopy and imaging at 2 T magnetic field: efficient monitoring of ^{13}C -labeled metabolites in the rat brain derived from ^{13}C -glucose. *Biochem Biophys Res Commun*, 191:866–872, 1993.

- [102] F. Hyder, R. Renken, and D.K. Rothman. In vivo carbon-edited detection with proton echo-planar spectroscopic imaging (ICED PEPSI): [3,4-(13)ch(2)]glutamate/glutamine tomography in rat brain. *Magn Reson Med*, 42:997–1003, 1999.
- [103] W. Chen and X.H. Zhu. Dynamic study of cerebral bioenergetics and brain function using in vivo multinuclear MRS approach. *Concepts in Magn Reson Part A*, 27:84–121, 2005.
- [104] G.J. Kemp. Non-invasive methods for studying brain energy metabolism: what they show and what it means. *Dev Neurosci*, 22:418–428, 2000.
- [105] D.L. Rothman, K.L. Behar, F. Hyder, and R.G. Shulman. In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu Rev Physiol*, 65:401–427, 2003.
- [106] A. Gjedde, S. Marrett, M. Sakoh, and M. Vafaei. Model of oxygen delivery to brain tissue in vivo explains beneficial effect of hypothermia in ischemia. *International Congress Series*, 1235:123–135, 2002.
- [107] D. Attwell and S.B. Laughlin. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21:1133–1145, 2001.
- [108] R.G. Shulman, F. Hyder, and D.L. Rothman. Cerebral energetic and the glycogen shunt: neurochemical basis of functional imaging. *PNAS*, 98:6417–6422, 2001.
- [109] H. Lei, K. Ugurbil, and W. Chen. Measurement of unidirectional Pi to ATP flux in human visual cortex at 7 T by using in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:14409–14414, 2003.
- [110] F. Boumezbeur, L. Besret, J. Valette, M.C. Gregoire, T. Delzescaux, R. Maroy, F. Vaufrey, P. Gervais, P. Hantraye, G. Bloch, and V. Lebon. Glycolysis versus TCA cycle in the primate brain as measured by combining 18F-FDG PET and 13C-NMR. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25:1418–1423, 2005.
- [111] P.T. Fox and M.E. Raichle. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83:1140–1144, 1986.
- [112] P.T. Fox, M.E. Raichle, M.A. Mintun, and C. Dence. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241:462–464, 1988.
- [113] L. Pauling and C.D. Coryell. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 22:210–216, 1936.
- [114] A.M. Brown. Brain glycogen re-awakened. *J Neurochem*, 89:537–552, 2004.

- [115] G. Oz, P.G. Henry, P.F. van De Moortele, E.R. Seaquist, and R. Gruetter. Does brain glycogen supply fuel for neuronal activation? *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 405, 2006.
- [116] G.J. Kemp and G.K. Radda. Quantitative interpretation of bioenergetic data from ^{31}P and ^1H Magnetic Resonance Spectroscopic studies of skeletal muscle: An analytical review. *Magnetic Resonance Quarterly*, 10:43–63, 1994.
- [117] Y. Chung, R. Sharman, R. Carlsen, S.W. Unger, D. Larson, and T. Jue. Metabolic fluctuation during a muscle contraction cycle. *Am J Physiol*, 274:C846–852, 1998.
- [118] D. Bendahan, G.J. Kemp, M. Roussel, Y.L. Fur, and P.J. Cozzzone. ATP synthesis and proton handling in muscle during short periods of exercise and subsequent recovery. *J Appl Physiol*, 94:2391–2397, 2003.
- [119] C. Rae, T.C. Bates, B. Huard, and R. Sachinawalla. Real time response of brain phosphocreatine to a 4 s workload determined by ^{31}P fMRS. *Proc Australian Neuroscience Society*, Poster:1–16, 2002.
- [120] H. Lei, X.H. Zhu, Y.X. Li, K. Ugurbil, and W. Chen. Changes of cerebral phosphate metabolism in human primary visual cortex during functional activation observed by in vivo ^{31}P MRS at 7 T. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, page 11, 2004.
- [121] B. Mora, P.T. Narasimhan, B.D. Ross, J. Allman, and P.B. Barker. ^{31}P saturation transfer and phosphocreatine imaging in the monkey brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:8372–8376, 1991.
- [122] J. Murashita, T. Kato, T. Shioiri, T. Inubushi, and N. Kato. Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by ^{31}P MR-spectroscopy. *Brain Res*, 818:72–76, 1999.
- [123] I. Tkac, K. Ugurbil, and N. Harel. Functional ^1H NMR spectroscopy in cat visual cortex. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 150, 2006.
- [124] M. Rango, M. Bozzali, A. Prella, G. Scarlato, and N. Bresolin. Brain activation in normal subjects and in patients affected by mitochondrial disease without clinical central nervous system involvement: a phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21:85–91, 2001.
- [125] S.J. Li, R.W. Prost, and S.G. Tan. The decrease of phosphodiesterases during photic stimulation in human primary visual cortex. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 65, 1993.
- [126] S. Xu, J. Yang, C.Q. Li, W. Zhu, and J. Shen. Metabolic alterations in focally activated primary somatosensory cortex of alpha-chloralose-anesthetized rats measured by ^1H MRS at 11.7 T. *Neuroimage*, 28:401–409, 2005.

- [127] S. Nioka, B. Chance, M. Hilberman, H.V. Subramanian, J.S. Leigh, R.L. Veech, and R.E. Forster. Relationship between intracellular pH and energy metabolism in dog brain as measured by ^{31}P -NMR. *J Appl Physiol*, 62:2094–2102, 1987.
- [128] S. Lautenbacher und S. Gauggel. *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer Verlag, Berlin, 2003. Kapitel: Bildgebende Verfahren bei psychischen Störungen (D.F. Braus, H. Tost und T. Demirakca).
- [129] W. Weber-Fahr, G. Ende, D.F. Braus, P. Bachert, B.J. Soher, F.A. Henn, and C. Buchel. A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *Neuroimage*, 16:49–60, 2002.
- [130] G.R. Ende, K.D. Laxer, R.C. Knowlton, G.B. Matson, N. Schuff, G. Fein, and W.M. Weiner. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 202:809–817, 1997.
- [131] T. Michaelis, K.D. Merboldt, H. Bruhn, and W. Hanicke J. Frahm. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187:219–227, 1993.
- [132] L.G. Hanson, K. Schaumburg, and O.B. Paulson. Reconstruction strategy for echo planar spectroscopy and its application to partially undersampled imaging. *Magn Reson Med*, 44:412–417, 2000.
- [133] A. Takahashi and T. Peters. Compensation of multi-dimensional selective excitation pulses using measured k-space trajectories. *Magn Reson Med*, 34:446–456, 1995.
- [134] S. Schmitter, M. Amann, and L.R. Schad. Determination of acoustic noise characteristics and development of silent EPI for auditory fMRI. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 2814, 2006.
- [135] S. Mangia, I. Tkac, R. Gruetter, P. Van De Moortele, K. Ugurbil, and B. Maravilla. Dynamics of human brain metabolites during prolonged visual stimulation as revealed by ^1H -MRS at 7 T. *Proc Intel Soc Mag Reson Med*, 151, 2006.
- [136] H. Lei, X.H. Zhu, X.L. Zhang, K. Ugurbil, and W. ChenChen. In vivo ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopy of human brain at 7 T: An initial experience. *Magn Reson Med*, 49:199–205, 2003.
- [137] F.H. Lin, S.Y. Tsai, R. Otazo, A. Caprihan, L.L. Wald, J.W. Belliveau, and S. Posse. Sensitivity-encoded (SENSE) proton echo-planar spectroscopic imaging (PEPSI) in the human brain. *Magn Reson Med*, 57:249–257, 2007.
- [138] B.M. Goodson. Nuclear magnetic resonance of laser-polarized noble gases in molecules, materials, and organisms. *J Magn Reson*, 155:157–216, 2002.

- [139] K. Golman, L.E. Olsson, O. Axelsson, S. Mansson, M. Karlsson, and J.S. Petersson. Molecular imaging using hyperpolarized ^{13}C . *Br J Radiol*, 76:118–127, 2003.
- [140] P. Bachert, L.R. Schad, M. Bock, M.V. Knopp, M. Ebert, T. Grossmann, W. Heil, D. Hofmann, R. Surkau, and E.W. Otten. Nuclear magnetic resonance imaging of airways in humans with use of hyperpolarized ^3He . *Magn Reson Med*, 36:192–196, 1996.
- [141] L. Schröder, T.J. Lowery, C. Hilty, D.E. Wemmer, and A. Pines. Molecular imaging using a targeted magnetic resonance hyperpolarized biosensor. *Science*, 314:446–449, 2006.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in :

- M. Ulrich, T. Wokrina, P. Bachert, G. Ende
In-vivo ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ Echo-Planar Spectroscopic Imaging
of the Human Brain.
Proc. Intel. Soc. Mag. Reson. Med., 3095, 2006.
- M. Ulrich, T. Wokrina, G. Ende, P. Bachert
In-vivo-Phosphor-31-Echo-Planar Spectroscopic Imaging des
menschlichen Gehirns.
Verh. D. DPG, ST 4.5, 2006.
- M. Ulrich, T. Wokrina, N. Tunc-Skarka, P. Bachert, G. Ende
Functional ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ EPSI with 6 s temporal resolution
of the human brain.
Proc. Intel. Soc. Mag. Reson. Med., 2007.
- M. Ulrich, T. Wokrina, G. Ende, M. Lang, P. Bachert
 ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ Echo-Planar Spectroscopic Imaging
of the Human Brain *in vivo*.
Magn Reson Med, 2007

Danksagung

*Das Glück kann man
verdoppeln,
indem man es teilt.*

Abschließend möchte ich denjenigen danken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und die mich während der ganzen Zeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Peter Bachert für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit. Seine Begeisterungsfähigkeit und sein schier unerschöpflicher Wissensschatz haben mich besonders gefreut und angetrieben. Unsere zahlreichen konstruktiven Diskussionen, nicht nur über fachspezifische Themen, waren mir stets eine große Hilfe.

Dr. Gabriele Ende möchte ich für die Möglichkeit danken, diese tolle Arbeit in Ihrer Arbeitsgruppe am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim durchzuführen. Während meiner ganzen Zeit am ZI hielt sie mir immer den Rücken frei und gab mir die Chance mich voll auf meine Arbeit zu konzentrieren.

Prof. Dr. Josef Bille danke ich für die bereitwillige Übernahme des Korreferates.

Mein spezieller Dank gilt Tim Wokrina. Sein unermüdliches Interesse an dieser Arbeit, sein reichhaltiger Erfahrungsschatz und seine wichtigen Hilfen bei Programmier-technischen-Fragen haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Die perfekter Team-Arbeit mit ihm waren der Grundstein für meine Begeisterung an diesem Thema und die vielen lustigen Stunden während den ISMRM-Konferenzen werden unvergesslich bleiben.

Vielen herzlichen Dank an die komplette *Neuroimaging*-Arbeitsgruppe des ZI für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit. Ohne Eure Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Korrektur-Lesern dieser Arbeit.

Danke auch an die NMR-Arbeitsgruppe des DKFZ, die mich trotz der eher seltenen Besuche immer als einen der Ihren aufgenommen hat. Vor allem Leif Schröder habe ich zu danken, für die Hilfe bei der Bewältigung diverser Anfangsprobleme und bei der Mischung erster Phosphor-Phantome.

Vielen Dank an Andreas Ebel vom VA Medical Center in San Francisco für seine großartige Hilfe bei speziellen EPSI-Fragen und für die tolle Kooperation während der Verfassung des Manuskripts zur Veröffentlichung der ^{31}P -EPSI-Ergebnisse.

Herzlichen Dank allen geduldigen Probanden, die das unangenehme Pfeifen der EPSI-Sequenzen ertragen haben :-).

Schließlich möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die immer für mich da sind und deren volle Unterstützung und großes Vertrauen mich stets begleiten.

Der allergrößte Dank geht an meine Frau Katrin - den wichtigsten Menschen in meinem Leben! Ihre unendliche Liebe gibt mir Geborgenheit und erinnert mich immer wieder daran, was wirklich zählt im Leben.

... vielen Dank !

